87. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.
Online-Veranstaltung: https://jt2021.dgk.org

Current congress

Online-Portal: https://www.kardiologie.org/dgk-live-kongresse-online-angebote/18388364

7.–10. April 2021

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Quelle: © Julien Eichinger / stock.adobe.com.

Dear Colleagues

The 87th annual Spring meeting of the German Cardiac Society (DGK) with this year's lead topic **"Cardiology: overcome boundaries and discover new worlds"**, will be the first virtual Spring meeting. Sadly, the COVID-19 pandemic's second or third infectious wave keeps us again from meeting personally in Mannheim, the city where Spring seems always to start right at the DGK meeting. Thus, no wandering in the Rosengarten and having a chat with friends and colleagues at the Wasserturm or the many nice locations around it.

This circumstance visualizes how fast boundaries and restriction emerge on one hand, but also demonstrates how fast new worlds and habitats evolve. In this respect, the DGK managed to overcome major boundaries fast by entering the virtual congress world with novel meeting formats and new dimensions in communication of clinical and basic science at highest quality to a broad audience. It also paves the way for novel ways of interaction and networking.

Overcome boundaries between clinical disciplines and between countries and continents provides the chance to address challenges and hurdles in diagnostics, to broaden our understanding of pathologies and to discover novel therapeutic targets and strategies.

Our program shows in manifold ways how such boundaries can be crossed and how interdisciplinary clinical exchange and research activities advance the field. Moreover, South Africa is our partner nation and Prof. Karen Sliwa, the director of the Hatter Institute for Cardiovascular Research in Africa & CHI of the University of Cape Town and the first female president of the World Heart Federation, will share insights in cardiovascular disease from Africa.

At least but not last, we will highlight the connection of SARS-CoV-2 infections with cardiac pathomechanisms and summarize the multiple impacts of the COVID-19 pandemic on patients with metabolic syndrome and cardiovascular disease.

In the spirit of overcoming boundaries and discovering new worlds, I invite you to the 2021 Spring meeting of the DGK with its multifaceted formats and its fantastic program and hope it will be a wonderful new experience for you personally and for all of us.

Prof. Karen Sliwa
President World Heart Federation

Prof. Denise Hilfiker-Kleiner
Congress President 2021

Ausgewählte Beiträge aus dem Programm der Tagungspräsidentin

Was Kardiologinnen/Kardiologen über Onkologie wissen sollten
(▸S. 18)

Cardiovascular disease around pregnancy
(▸S. 12, 13)

Big data and artificial intelligence for cardiovascular health
(▸S. 8, 9)
(▸S. 13)

Herz, Hirn und Psyche
(▸S. 2, 3)
(▸S. 17)

The power of single cell transcriptomics
(▸S. 9)
(▸S. 10)

The heart as an endocrine organ
(▸S. 5)
(▸S. 14)

What lessons can we learn from the COVID-19 pandemic?
(▸S. 4)
(▸S. 15)
(▸S. 16)

Cardio-Oncology
(▸S. 4, 5)
(▸S. 19)

Genetics and epigenetics of regenerations and aging
(▸S. 6)

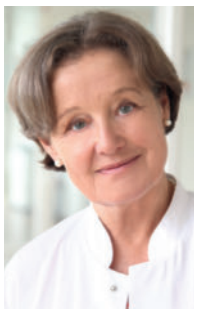
Kardiovaskuläre Prävention: Fakten, Möglichkeiten und Limitationen
(▸S. 6, 7)
(▸S. 14, 15)

KARL Demeter Verlag

Demeter Verlag

Psychische Komorbiditäten bei kardiovaskulären Erkrankungen

Wie erkennen und therapieren?



C. Angermann

Psychische Komorbiditäten sind bei kardiovaskulären Erkrankungen (KVE) häufig und verschlechtern Lebensqualität und Prognose. Sowohl biologische als auch verhaltensbezogene Faktoren sind pathogenetisch relevant. Simple Screeninginstrumente erleichtern die Diagnose. Therapeutisch zielführend sind optimale Diagnostik und Therapie der Grunderkrankung, körperliches Training, kognitive Verhaltenstherapie und multimodales Case Management. Für die therapeutische/prognostische Wirksamkeit psychotroper Pharmaka v. a. bei fortgeschrittener KVE gibt es bisher wenig Evidenz.

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Einleitung

Kardiovaskuläre und psychische Erkrankungen (KVE, PE) beeinträchtigen Lebensqualität und Lebenserwartung; beide gehören zu den häufigsten Volkskrankheiten [1, 2]. Besonders Depression und koronare Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz kommen oft zusammen vor. Je schwerer die KVE, desto häufiger ist eine begleitende Depression und/oder Angststörung. Während z. B. bei leichten Herzinsuffizienzsymptomen (NYHA Klasse I–II) die Prävalenz um 10 % liegt, steigt sie bei hospitalisierten Patienten der NYHA Klasse III–IV auf bis zu 50 % [3]. Frauen und jüngere Patienten sind (wie in der Allgemeinbevölkerung) häufiger betroffen.

Diagnostik

Eine komorbide PE zu erkennen, kann schwierig sein, weil typische Symptome wie Müdigkeit, Antriebslosigkeit, Schlaf- oder Essstörungen und kognitive Dysfunktion oft denen von KVE ähneln. Auch Patienten selbst nehmen sie nicht selten als Teil ihrer somatischen Erkrankung hin. So bleibt z. B. Depression oft unerkannt und unbehandelt.

Die Fachgesellschaften empfehlen, bei KVE gezielt nach Depression zu fahnden. Der von Patienten selbst ausfüllbare 9-Item Gesundheitsfragebogen (Patient Health Questionnaire, PHQ-9) ist einer von mehreren dazu geeigneten Fragebögen; er ist in vielen Sprachen validiert (▶ **Abb. 1**). Er prüft, wie oft in den letzten 2 Wochen 9 Kernsymptome der Depression vorhanden waren.

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der **letzten 2 Wochen** durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
1. Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	0	1	2	3
2. Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit	0	1	2	3
3. Schwierigkeiten ein- oder durchzuschlafen oder vermehrter Schlaf	0	1	2	3
4. Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben	0	1	2	3
5. Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen	0	1	2	3
6. Schlechte Meinung von sicht selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	0	1	2	3
7. Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen	0	1	2	3
8. Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?	0	1	2	3
9. Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten	0	1	2	3
				PHQ-2

▶ **Abb. 1** 9-Item Patient Health Questionnaire (PHQ-9, Depressions-Screening). Die beiden Fragen der Kurzversion (PHQ-2) sind in blau hinterlegt. Summen-Scores von 10 oder mehr Punkten (PHQ-9) bzw. von 2 oder mehr Punkten (PHQ-2) sprechen dafür, dass eine Depression vorliegen könnte. PHQ-9 und PHQ-2 sind frei verfügbar unter: www.phqscreeners.com.

Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der **letzten 2 Wochen** durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
1. Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung	0	1	2	3
2. Nicht in der Lage sein, Sorgen zu stoppen oder zu kontrollieren	0	1	2	3
3. Übermäßige Sorgen bezüglich verschiedener Angelegenheiten	0	1	2	3
4. Schwierigkeiten zu entspannen	0	1	2	3
5. Rastlosigkeit, sodass Stillsitzen schwerfällt	0	1	2	3
6. Schnelle Verärgerung oder Gereiztheit	0	1	2	3
7. Gefühl der Angst, so als würde etwas Schlimmes passieren	0	1	2	3
				GAD-2

▶ **Abb. 2** Erhebungsblatt des 7-Item Questionnaires zur Diagnostik bei Verdacht auf Angststörung (GAD-7). Die Kurzversion GAD-2 erfasst mit den Fragen 1 und 2 die Kernsymptome. Summen-Scores von 10 oder mehr Punkten (GAD-7) bzw. von 2 oder mehr Punkten (GAD-2) sprechen dafür, dass eine mindestens mittelgradige Angststörung vorliegen könnte. GAD-7 und GAD-2 sind frei verfügbar unter: www.phqscreeners.com.

Bei schwereren Symptomen (PHQ-9 Summen-Score > 15) ist die Diagnose durch ein strukturiertes klinisches Interview zu sichern. Die Kurzversion, PHQ-2, enthält die 2 wichtigsten Fragen, die sich auch leicht in das ärztliche Gespräch integrieren lassen. Bei PHQ-2 Score-Werten von ≥ 2 Punkten wird erweiterte Diagnostik (PHQ-9) empfohlen. Jährliche Verlaufskontrollen sind sinnvoll.

Zur Angstdiagnostik eignet sich der GAD-7 (7-Item Questionnaire on Generalized Anxiety Disorder) (▶ **Abb. 2**) oder seine Kurzform (GAD-2). Er prüft diagnostische Kriterien für eine generalisierte Angststörung. Die Kurzversion GAD-2 beschreibt wieder die wichtigsten Kriterien. Score-Werte von ≥ 10 Punkten (≥2 Punkten im GAD-2) machen eine Angststörung wahrscheinlich.

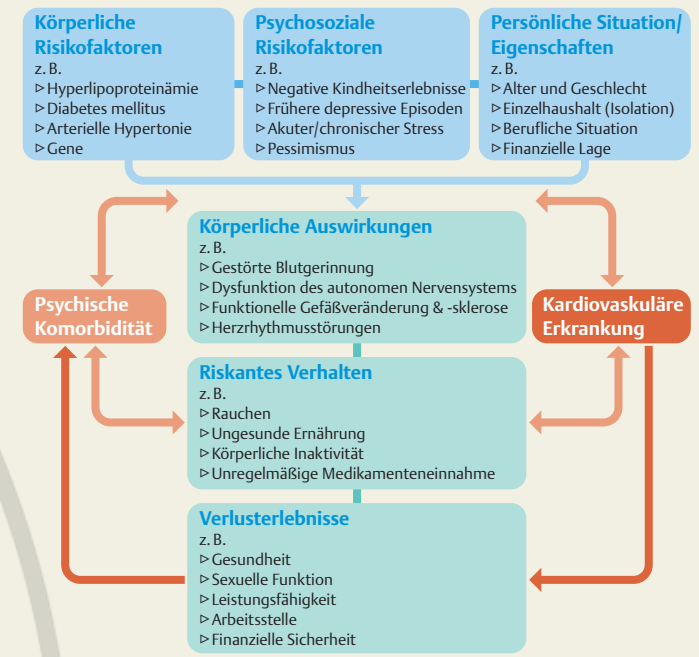
Kognitionsstörungen werden durch neurophysiologische Tests festgestellt, z. B. die Mini-mental State Examination (MMSE), die Kurzzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit und visuelle Wahrnehmung prüft und durch speziell geschultes Personal erfolgen sollte.

Woran liegt es, dass trotz geringen Aufwands für das PE-Screening nicht regelmäßig getestet wird? Ein Grund könnte sein, dass positive Screeningergebnisse eine Kaskade von Schritten nachziehen, die Routineabläufe in der kardiologischen Praxis stören könnten, wie z. B. (potenziell zeitaufwendige) multidisziplinäre Betreuung bzw. die bei Suizidalitätsverdacht nötige Zusammenarbeit mit psychiatrischen Kolleginnen und Kollegen. Welcher Benefit für Patienten durch ein solches kooperatives Krankheitsmanagement erzielt werden könnte, muss wissenschaftlich weiter abgesichert werden [4].

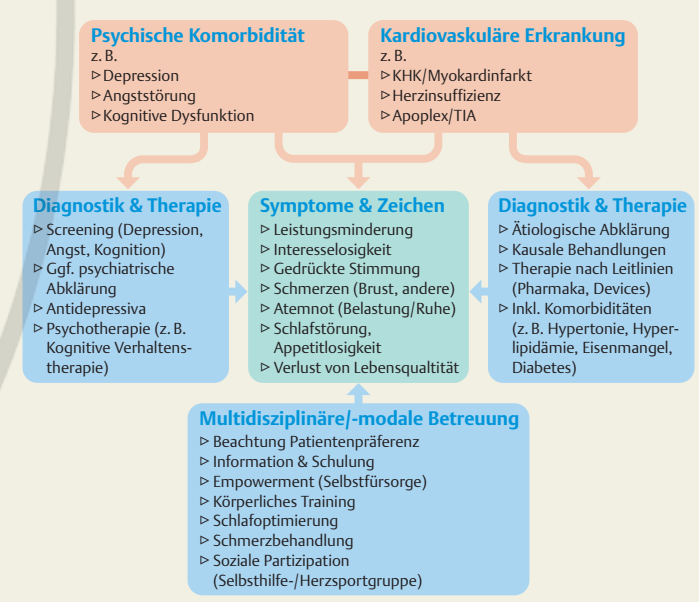
Pathogenese und Behandlung

Vieles spricht dafür, dass ungünstige Auswirkungen von psychischen Komorbiditäten auf Verlauf und Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen zumindest teils auf komplexe bidirektionale Auslöser zurückzuführen sind (▶ **Abb. 3**). So haben körperlich gesunde, jedoch depressive Personen ein etwa 2,5-fach erhöhtes Risiko, herzkrank zu werden. Andererseits sind KVE selbst oft Ursache von Depression und Ängsten, z. B. bei notfallmäßigen Krankenhausaufnahmen. Nach Entlassung werden hohe Spontanremissionsraten der PK beobachtet. Eine detailliertere Darstellung dieser Zusammenhänge findet sich bei Angermann und Ertl [5].

Die Frage, inwieweit z. B. die Pathogenese von Depression und anderen psychischen Gesundheitsstörungen bei chronischen KVE der einer primären Depression beim sonst Organgesunden entspricht, ist noch nicht abschließend zu beantworten, Vieles deutet darauf hin, dass die ungünstigen Auswirkungen z. B. von



▶ **Abb. 3** Komplexe Wechselwirkungen zwischen psychischen Komorbiditäten und kardiovaskulären Erkrankungen und Auswirkungen auf Entstehung und Progression beider Gesundheitsstörungen.



▶ **Abb. 4** Multimodales Versorgungskonzept bei kardiovaskulären Erkrankungen und psychischen Komorbiditäten.

Depression bei Herzerkrankungen zumindest teilweise auf bidirektionale Auslöser zurückzuführen sind. Körperliche und psychosoziale Risikofaktoren, persönliche Eigenschaften und Lebenssituation des einzelnen Patienten sind für die Entstehung beider Gesundheitsstörungen gleichermaßen bedeutsam. Nachvollziehbar ist zudem, dass Belastungen durch die schwere körperliche Erkrankung selbst mit Verlusterlebnissen einhergehen, die depressions- und angstauslösend wirken.

Für die Behandlung ist jedenfalls sinnvoll, therapeutische Ansätze zu wählen, die auf Besserung beider Gesundheitsstörungen abzielen. Dabei geht es darum, nach angemessener Diagnostik und, wo möglich, kausaler Therapie die überlappenden Symptome bestmöglich zu lindern (▶ **Abb. 4**). Dazu eignen sich multimodale Versorgungsstrategien, die Vertreterinnen und Vertreter verschiedener Disziplinen einbinden und vernetzen und unspezifische und spezifische Maßnahmen kombinieren. Der persönliche Kontakt mit dem Betreuungsteam ist wichtig, wie in einer Studie zum ersten in Deutschland entwickelten Betreuungsprogramm (HeartNetCare-HF™) gezeigt wurde [6]. Den größten Gewinn hinsichtlich Sterblichkeit hatten dabei von diesem Programm Patienten, bei denen mittels PHQ-9 eine Depression festgestellt worden war [7].

Dass optimale kardiale Therapie auch psychische Begleiterkrankungen bessert, zeigt eine aktuelle Studie, in der bei Patienten mit NYHA-III-Symptomen unter telemedizinischer Pulmonalis-Druck-Überwachung optimal dekongestiv behandelt wurde. Darunter besserten sich auch depressive Symptome signifikant. Gleichzeitig kam es zu einer eindrucksvollen Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [8]. Spezifische Behandlungsmöglichkeiten von PK, ggf. in den multimodalen Therapieansatz integrierbar, sind v. a. 3 Ansätze, die auch kombinierbar sind: Antidepressiva, Psychotherapie und körperliches Training.

Eine detaillierte Übersicht zur Psychopharmakologie bei KVE geben Pina et al [9]. Für viele Antidepressiva/Anxiolytika sind teils gravierende Nebenwirkungen beschrieben. Z. B. können Trizyklika zu Arrhythmien und Steigerung der Infarkthäufigkeit

Current congress 2021 | © 2021. Thieme. All rights reserved.

führen. Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) werden zwar wegen ihres günstigeren Nebenwirkungsprofils bei Herzpatienten bevorzugt, verlängern aber die QT-Zeit und sind daher bei QT-Verlängerung oder kombiniert mit QT-verlängernden Medikamenten, (z. B. mit Amiodaron oder manchen Betablockern), kontraindiziert. Zumindest bei symptomatischen kardiovaskulären Erkrankungen und besonders bei Herzinsuffizienz fehlen zudem Evidenz für positive Effekte von SSRI auf depressive Symptome oder Prognose (Übersicht in [10]). Eine aktuelle Metaanalyse, in der Effekte verschiedener Substanzklassen (SSRI, Trizyklika, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer) auf Mortalität bei Herzinsuffizienz geprüft wurden, zeigte sogar ein signifikant höheres Risiko unter diesen Therapien [11]. Daher sollten bei KVE Antidepressiva nur nach sorgsamer Risiko-Nutzen-Analyse eingesetzt werden, und ihr Einsatz sollte eine Einzelfallentscheidung bleiben.

Psychotherapie umfasst sehr verschiedene Verfahren. Allerdings wurde für keine Form bei KVE eine Prognoseverbesserung nachgewiesen. Besonders von der kognitiven Verhaltenstherapie (cognitive behavioural therapy, CBT) profitierten aber Patienten in manchen Studien hinsichtlich Stimmung, Ängstlichkeit und Lebensqualität [5]. Internetbasierte CBT-Angebote gewinnen immer mehr an Bedeutung. So wurde z. B. gezeigt, dass die Teilnahme an CBT-Gruppensitzungen im Internet, bei denen ein selbstverantwortlicher, konstruktiver Umgang mit depressiven Symptomen bei KVE geübt wurde, zur Besserung nicht nur der Depression, sondern auch der Adhärenz an Selbstüberwachung und prognoseverbessernder Medikamente führte [12].

Eine weitere Therapiemöglichkeit bei PK von Herzpatienten ist körperliches Training. Es lindert depressive Symptome signifikant und kann die Durchblutung bestimmter Gehirnareale und damit auch kognitive Dysfunktion verbessern. Günstige Effekte von körperlichem Training auf ‚harte' klinische Endpunkte wie auch Depression wurden bei KVE vielfach gezeigt [13, 14]. Zu günstigen biologischen und psychischen Effekten des Sports kommen auch psychosoziale Effekte: Gruppentraining wird oft als sozial unterstützend erlebt. In praxi ist allerdings die dauerhafte Motivation zu körperlicher Aktivität oft schwierig. Herzsportgruppen und Rehabilitation können trotzdem dabei mithelfen, den Teufelskreis von KVE und PK zu durchbrechen.

Fazit

PK sind bei Patienten mit KVE umso häufiger, je schwerer die KVE ist. Entstehung, Verlauf und Prognose von KVE werden durch PK negativ beeinflusst. Routinemäßiges Screening auf PE durch Kardiologen und bedarfsgerechte multimodale Therapiekonzepte könnten für Patienten mit KVE Chancen auf bessere Lebensqualität und Prognose eröffnen.

Professor Dr. med.
Christiane E. Angermann

Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz, Universität und Universitätsklinikum Würzburg

Literatur

[1] Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry 2015; 72: 334–341

[2] World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). 17 May 2017. Im Internet: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)

[3] Freedland KE, Rich MW, Skala JA et al. Prevalence of depression in hospitalized patients with congestive heart failure. Psychosom Med 2003; 65: 119–128

[4] Thombs BD, Roseman M, Coyne JC et al. Does evidence support the American Heart Association's recommendation to screen patients for depression in cardiovascular care? An updated systematic review. PLoS One 2013; 8: e52654

[5] Angermann CE, Ertl G. Depression, Anxiety, and Cognitive Impairment: Comorbid Mental Health Disorders in Heart Failure. Curr Heart Fail Rep 2018; 15: 398–410

[6] Angermann CE, Störk S, Gelbrich G et al. Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure: the Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study. Circ Heart Fail 2012; 5: 25–35

[7] Gelbrich G, Störk S, Kreißl-Kemmer S et al. Effects of structured heart failure disease management on mortality and morbidity depend on patients' mood: results from the Interdisciplinary Network for Heart Failure Study. Eur J Heart Fail 2014; 16: 1133–1141

[8] Angermann CE, Assmus B, Anker S et al. Pulmonary artery pressure-guided therapy in ambulatory patients with symptomatic heart failure: the Cardio-MEMS European Monitoring Study for Heart Failure (MEMS-HF). Eur J Heart Fail 2020; 22: 1891–1901

[9] Piña IL, Di Palo KE, Ventura HO. Psychopharmacology and Cardiovascular Disease. J Am Coll Cardiol 2018; 71: 2346–2359

[10] Angermann CE, Gelbrich G, Störk S et al. Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. JAMA 2016; 315: 2683–2693

[11] He W, Zhou Y, Ma J et al. Effect of antidepressants on death in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Heart Fail Rev 2020; 25: 919–926

[12] Johansson P, Jaarsma T, Andersson G et al. The impact of internet-based cognitive behavioral therapy and depressive symptoms on self-care behavior in patients with heart failure. A secondary analysis of a randomised controlled trial. Int J Nurs Stud 2019 Oct 31: 103454 [Online ahead of print]

[13] Blumenthal JA, Babyak MA, O'Connor C et al. Effects of exercise training on depressive symptoms in patients with chronic heart failure: the HF-ACTION randomized trial. JAMA 2012; 308: 465–474

[14] Tu R-H, Zeng Z-Y, Zhong G-Q et al. Effects of exercise training on depression in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Heart Fail 2014; 16: 749–757

DONNERSTAG, 08.04.2021

Herz, Hirn und Psyche

08:00–09:30 Uhr

08:05–08:25 Uhr: Psychische Komorbiditäten bei kardialen Erkrankungen verstehen und therapieren

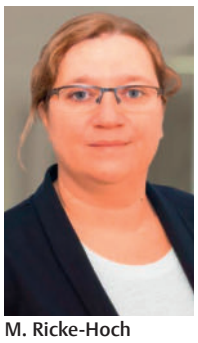
Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Thieme. All rights reserved.

Demeter Verlag

Rolle von Prostaglandin E2

Alter, männliches Geschlecht und Umweltverschmutzung fördern eine über SARS-CoV-2 induzierte Deregulation des Immunsystems



M. Ricke-Hoch

D. Hilfiker-Kleiner

Das SARS-CoV-2-Coronavirus hat zu einer Pandemie mit Millionen von erkrankten Menschen geführt. Die schweren Verläufe gerade bei älteren Personen und auch in Ballungsräumen mit hoher Umweltverschmutzung brachten bereits in der ersten Welle Gesundheitssysteme an ihre Grenzen. Neben der erfolgreichen Etablierung einer Impfstrategie ist es ebenfalls entscheidend, die Mechanismen der zugrunde liegenden Immunantwort, die mit einer SARS-CoV-2-Infektion auftritt, zu verstehen und Risikofaktoren zu identifizieren, die eine Infektion fördern und den Krankheitsverlauf beeinflussen können. Die Modulation der Immunantwort durch Prostaglandin E2 könnte hierbei eine entscheidende Rolle spielen.

SARS-CoV-2 – Aktuelle Lage

SARS-CoV-2 verursacht eine Pandemie, von der Millionen Menschen betroffen sind. Patienten mit schwereren Krankheitsverläufen entwickeln häufig ein schweres akutes respiratorisches Syndrom, welches zu Lungenentzündung, akutem Atemnotsyndrom und Schock führen kann (COVID-19) [1]. Kritische Komplikationen bei der COVID-19-Erkrankung sind systemische Entzündungen, akute Herzverletzungen, Herzinsuffizienz und Hyperkoagulabilität [2, 3]. Ein Mechanismus zur Bekämpfung von eindringenden Krankheitserregern ist die Immunthrombose, welche die angeborene Immunität, die Aktivierung von Blutplättchen und Gerinnungsfaktoren koordiniert. Zusätzlich fördert sie entzündungsbedingte Gewebeschäden. Dieser Mechanismus könnte eine mögliche Erklärung für die bei COVID-19 auftretende systemische Hyperkoagulabilität sein. Ebenfalls berichten verschiedene Studien über untypische Immunreaktionen bei COVID-19-Patienten mit einer Hochregulation und Aktivierung von Neutrophilen bei gleichzeitiger Reduktion der Lymphozytenzahl. Letztere scheint bei hospitalisierten COVID-19-Erkrankten mit dem Schweregrad einer Organverletzung und erhöhter Mortalität zu korrelieren. Im weiteren Verlauf einer schweren COVID-19-Erkrankung kann es auch zu lebensgefährlichen Entgleisungen des Immunsystems in Form eines Zytokinsturms kommen [4].

Effekt von Prostaglandin E2 auf das Immunsystem

Prostaglandin E2 (PGE2) ist ein Metabolit der Arachidonsäure, der durch Cyclooxygenasen (COX) erzeugt wird. Es ist bekannt, dass PGE2 bei Virusinfektionen das adaptive und angeborene Immunsystem unterdrücken kann und darüber die Ausbreitung der Viren fördert [5]. In der hier vorgestellten Studie konnte gezeigt werden, dass PGE2-Serum-Spiegel in COVID-19-Patienten signifikant erhöht sind und mit der Schwere der Erkrankung positiv korrelieren. Ebenfalls konnte gezeigt werden, dass SARS-CoV-2 in humanen Lungenepithelzellen und Lungengewebe über eine Hochregulation von COX-2 und einer Reduktion des PGE2 degradierenden Enzymes HPGD zu einer verstärkten Sekretion von PGE2 führt. Des Weiteren zeigte sich, dass PGE2 im Serum von COVID-19-Patienten die Expression von Paired-Box-Protein-Pax-5 (PAX5), einem Hauptregulator der Proliferation, Differenzierung und des Überlebens von (Prä-)B-Zellen, reduziert. Korrespondierend mit dieser Beobachtung zeigte sich, dass die Anzahl von $CD20^{+}$-B-Zellen in COVID-19-infizierten menschlichen Lungenpräparaten im Vergleich zu gesunden oder explantierten Lungen nach Abstoßung des Transplantats erniedrigt ist. Da PGE2 auch die T-Zellen reduziert, scheint die SARS-CoV-2-induzierte PGE2-Hochregulation z. T. für die Lymphopenie und damit die reduzierte Immunantwort verantwortlich zu sein.

Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht und Umweltverschmutzung fördern die Infektion

Ebenfalls wurden potenzielle Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, körperliche Fitness und Luftverschmutzung in Bezug auf PGE2-Spiegel analysiert. Bei gesunden Personen korrelierten die PGE2-Spiegel positiv mit dem männlichen Geschlecht und Alter, und negativ mit der körperlichen Fitness. Die durch Dieselpartikel nachgeahmte Luftverschmutzung erhöhte die PGE2-Sekretion aus Endothelzellen. Somit fördern die SARS-CoV-2-Infektion, das Alter, das männliche Geschlecht, ein inaktiver Lebensstil und die Luftverschmutzung die Produktion von PGE2, was zu einer reduzierten Immunantwort und antiviraler Immunität führen kann.

Reduktion der PGE2-Spiegel als präventive und therapeutische Strategie

Körperliche Bewegung sowie die Behandlung mit PGE2-Inhibitoren wie Taxifolin oder COX-Inhibitoren wie Ibuprofen reduzieren die PGE2-Sekretion. Die Senkung von PGE2-Spiegeln könnte damit zu einer besseren Immunabwehr und Immunität führen und als präventive und therapeutische Strategie zur Verhinderung schwerer COVID-19-Krankheitsverläufe eingesetzt werden.

Dr. rer. nat. Melanie Ricke-Hoch,
Prof. Dr. phil. Denise Hilfiker-Kleiner, PhD

Molecular Cardiology,
Department of Cardiology and Angiology,
Hannover Medical School

Literatur

[1] Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. J Exp Med 2020 Jun 1; 217: e20200678

[2] Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. Circulation 2020; 141: 1930–1936

[3] Zheng YY, Ma YT, Zhang JY et al. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol 2020; 17: 259–260

[4] Catanzaro M, Fagiani F, Racchi M et al. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. Signal Transduct Target Ther 2020; 5: 84

[5] Sander WJ, O'Neill HG, Pohl CH. Prostaglandin E2 As a Modulator of Viral Infections. Front Physiol 2017; 8: 89

FREITAG, 09.04.2021

What lessons can we learn from the COVID-19 pandemic?

08:00–09:30 Uhr

09:05–09:25 Uhr: Influence of age and environmental pollution on COVID-19 infection and immunity

Cardiotoxicity

The dark side of anticancer agents

E. Hirsch

Current findings highlight the complexity to identify therapeutic regimens able to meet clinical needs. Although the high number of new generations drugs, Anthracyclines (ANTs) remain the first option to treat a wide spectrum of tumors.

Advances in cancer therapy have improved remarkably patients survival, particularly thanks to anthracyclines (ANTs), the most potent antineoplastic drugs clinically available, together with newly established therapies targeting cellular proliferation and angiogenesis, such as tyrosine kinase inhibitors (TKIs), as well as immunotherapy regimens, including chimeric antigen receptor (CAR) T cells [1]. In fact, even if every year almost 3 million people are diagnosed with cancer in Europe only, 50 % of them now will survive at least 10 years after diagnosis, and this proportion is even higher for childhood cancer survivors.

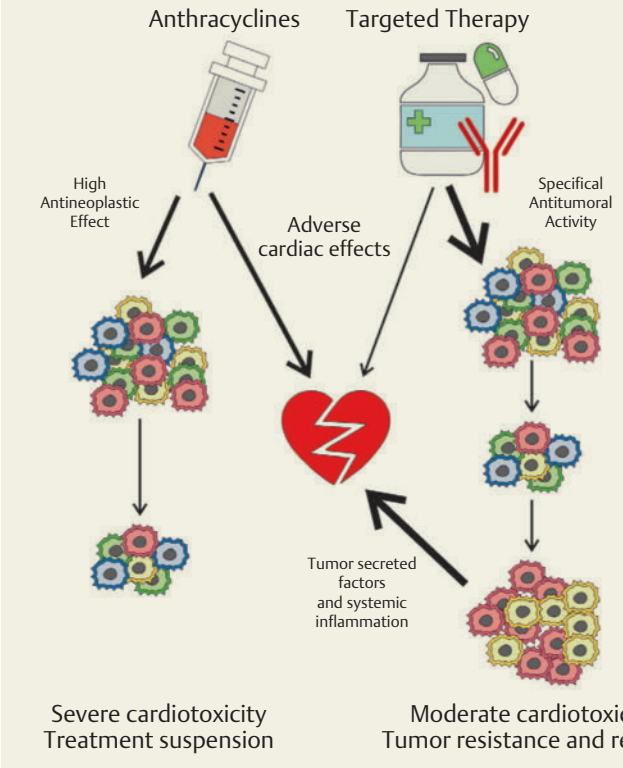
However, improvement in cancer therapies has also led to a greater recognition of their long-term adverse effects, notably strong cardiovascular repercussions such as hypertension, heart failure (HF) and left ventricular dysfunction. These side effects have appalling impact on patients quality of life: 33 % of deaths are related to cardiovascular conditions, while cancer-related mortality accounts for 51 %. Unfortunately, up to date there is no specific clinical approach to prevent this antineoplastic-mediated cardiotoxicity, hence cardiologists, oncologists, and basic scientists are joining their forces to better characterize and target the molecular mechanisms behind this Cardio-Oncology "epidemic" [2].

Impact of ANTs

Several pathways and targets mediate antineoplastic compounds-induced cardiotoxicity, including apoptosis, the same main process by which ANTs induce cancer cell death upon binding with DNA and Top2 isomerase and forming the Top2-DOX-DNA cleavage complex. Indeed, ANTs can also inhibit the Top2 β isoform which is preferentially expressed in differentiated cells, such as cardiomyocytes [3].

ANTs also trigger the activation of different cell death pathways in cardiac cells beside apoptosis, including necrosis and ferroptosis, which interfere with the electron transport chain (ETC), promoting reactive oxygen species (ROS) production and lipid peroxidation.

In addition, ROS-induced lipid peroxidation can alter the activity of membrane-residing proteins, such as mitochondrial calcium channels that are critical for myocardial contractility. This process is further impaired by altered expression and activity of other key players for contraction, namely cardiac ryanodine receptor (RyR2) and sarco-/



▶ **fig. 1** Schematic comparison of clinical manifestations that limit the usage of these antineoplastic agents. Anthracyclines exhibit high antitumoral activity, but the onset of severe cardiotoxicity leads to treatment suspension. On the contrary, targeted therapies show specific tumor targeting and reduced cardiotoxic effect. Additionally, chronic administration of these new generation agents increases the risk of unwanted cardiac adverse effects, inhibiting pathways involved in heart tissue homeostasis, promoting tumor resistance/relapse and inducing systemic inflammation.
source: Dr.ssa Alessandra Murabito, Dr. Michele Russo

Current congress 2021 | © 2021. Thieme. All rights reserved.

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

endoplasmic reticulum Ca2+ ATPase (SERCA2) [2].

Limitations of new antineoplastic treatments

Concerning all the ANTs-associated limitations mentioned above, the development of specific targeted therapies has long represented a novel and promising approach to treat cancer patients. Unfortunately, also these compounds exert strong negative effects on cardiac tissue homeostasis, hampering their usage in clinical practice (▶**fig. 1**). Indeed, the use of anti-angiogenic modulators, such as VEGF inhibitors (Bevacizumab), are associated with high risk of cardiovascular side effects and accelerate the transition to HF.

Similarly, the monoclonal antibody Trastuzumab induces cardiac dysfunction interfering with cardiac cells survival pathways, but the exact mechanism is still poorly understood [4]. Better characterized is the cardiotoxicity mediated by immune check inhibitors (ICIs) (Ipilimumab, Nivolumab, and Cemiplimab), which introduction has significantly revolutionized the management of cancer patients. A typical hallmark of ICIs-associated toxicity is the appearance of immune-related reactions, such as myocarditis, pericarditis, cardiomyopathy, and acute coronary syndrome [5]. Importantly, the development of CAR-T cells resulted to be effective against different types of hematological malignancies and their administration in combination with sub-toxic level of ANTs is showing promising results [6].

However, new studies are ongoing to improve their efficacy against high resistant tumors, reason why new engineering strategies to improve their efficacy are still needed [7].

Dott.ssa Alessandra Murabito,
Dr. Michele Russo,
Prof.ssa Alessandra Ghigo,
Prof. Emilio Hirsch

Department of Molecular Biotechnology and Health Sciences,
Molecular Biotechnology Center,
University of Torino, Italy

Funding

This work was supported by a grant from Leducq Foundation (09CVD01 to EH).

References

[1] Tocchetti CG, Cadeddu C, Di Lisi D et al. From Molecular Mechanisms to Clinical Management of Antineoplastic Drug-Induced Cardiovascular Toxicity: A Translational Overview. Antioxid Redox Signal 2019; 30: 2110–2153

[2] Murabito A, Hirsch E, Ghigo A. Mechanisms of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Is Mitochondrial Dysfunction the Answer? Front Cardiovasc Med 2020; 7: 35

[3] Mordente A, Meucci E, Martorana GE et al. Topoisomerases and Anthracyclines: Recent Advances and Perspectives in Anticancer Therapy and Prevention of Cardiotoxicity. Curr Med Chem 2017; 24: 1607–1626

[4] de Boer RA, Hulot JS, Tocchetti CG et al. Common mechanistic pathways in cancer and heart failure. A scientific roadmap on behalf of the Translational Research Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail 2020 Oct 22 [Online ahead of print]

[5] Agrawal N, Khunger A, Vachhani P et al. Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: Case Series and Review of the Literature. Case rep Oncol 2019; 12: 260–276

[6] Chulanetra M, Morchang A, Sayour E et al. GD2 chimeric antigen receptor modified T cells in synergy with sub-toxic level of doxorubicin targeting osteosarcomas. Am J Cancer Res 2020; 10: 674–687

[7] Rafiq S, Hackett CS, Brentjens RJ. Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy. Nat Rev Clin Oncol 2020; 17: 147–167

FREITAG, 09.04.2021

Cardio-Oncology

13:00–14:30 Uhr

13:25–13:45 Uhr: Common signaling pathways in cancer and heart failure

Herzferne ischämische Konditionierung und deren Translation in die klinische Praxis

Neue Erkenntnisse aus experimentellen und klinischen Studien

P. Kleinbongard

G. Heusch

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt gibt es unverändert Bedarf für einen Herzschutz, der über den der raschen Reperfusion hinausgeht. Sowohl aus experimentellen als auch aus klinischen Studien gibt es neue Erkenntnisse zum Herzschutz durch herzferne ischämische Konditionierung. Können diese Erkenntnisse die Umsetzung der Kardioprotektion in die klinische Praxis verbessern?

„Medical Need“ für innovative kardioprotektive Maßnahmen

Nach akutem Myokardinfarkt sind trotz der zunehmend besseren Logistik der interventionellen Reperfusion Morbidität und Mortalität der Patienten unverändert hoch. Die Ein-Jahres-Mortalität nach akutem Myokardinfarkt liegt in klinischen Studien bei 2–6 %, in realitätsnäheren Registern jedoch bei etwa 11 %. Der Bedarf für Kardioprotektion – über die möglichst rasche Reperfusion hinaus – besteht also. Das klassische Paradigma einer Kardioprotektion ist die ischämische Präkonditionierung: Mehrere Zyklen nur kurzer Koronarverschlüsse mit jeweils anschließender Reperfusion reduzieren die Infarktgröße nach einem anhaltenden Koronarverschluss und letztlicher Reperfusion durch eine Aktivierung molekularer Selbstschutzprogramme des Herzens. Diese Aktivierung eines endogenen Schutzes funktioniert auch auf Distanz. Wiederholte Zyklen von Ischämie/Reperfusion herzferner Organe oder Gewebe reduzieren ebenfalls die Infarktgröße. Attraktiv ist diese herzferne ischämische Konditionierung, da sie in experimentellen Studien einen robusten Schutz auslöst und ihre Anwendung am Patienten einfach und nichtinvasiv erfolgen kann. Durch Aufblasen und Ablassen einer Blutdruckmanschette an einer Extremität kann eine solche herzferne ischämische Konditionierung ausgelöst werden und auch bei einem akuten Koronarverschluss noch vor oder während der interventionellen Reperfusion durchgeführt werden.

Translation der Kardioprotektion durch herzferne ischämische Konditionierung

In einigen, aber nicht allen Proof-of-concept-Studien konnte eine Verringerung der Infarktgröße und in retrospektiver Analyse auch eine bessere Prognose von Patienten mit herzferner ischämischer Konditionierung nachgewiesen werden. Im RIC-STEMI trial aus Portugal reduzierten 3 Zyklen von je 5 Minuten Ischämie/Reperfusion am Bein den primären Endpunkt von kardiovaskulärer Mortalität und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Eine große Phase-III-Studie jedoch bestätigte weder die Verringerung der Infarktgröße noch die verbesserte Prognose der Patienten. In dieser Studie wurde jedoch die Infarktgröße bei weniger als 15 % der Patienten valide bestimmt, und die kardiovaskuläre Ein-Jahres Mortalität der Placebogruppe war geringer als 3 %. Diese Patienten brauchten offensichtlich gar keine zusätzliche Kardioprotektion. In diesem Sinn ergab eine aktuelle retrospektive Studie aus Kanada einen klinischen Nutzen der herzfernen ischämischen Konditionierung nur für Patienten mit Infarkt, die vor interventioneller Reperfusion einen kardiogenen Schock oder Herzstillstand erlitten hatten. Zukünftige Studien sollten sich daher auf Patienten mit akutem Myokardinfarkt und kardiogenem Schock oder Killip-Klasse ≥ 2 konzentrieren. Die Translation einer robusten experimentellen Evidenz in die klinische Praxis ist insgesamt aber bisher weitgehend enttäuschend. Die Gründe für diesen „lack of translation“ sind unklar. Detaillierte Kenntnis der zugrunde liegenden Mechanismen könnte hier Erklärungen bieten und eine zielgenauere Anwendung der herzfernen ischämischen Konditionierung ermöglichen [1, 2].

Signaltransduktion der herzfernen ischämischen Konditionierung

Die intrazelluäre Signaltransduktion der Kardioprotektion erfolgt über 3 Signalwege:

- die Aktivierung stimulierender G-Proteine und der Proteinkinasen A, C und G sowie der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase,
- die Aktivierung hemmender G-Proteine und der Phosphatidylinositol (4,5)-Biphosphat-3-Kinase, Proteinkinase B, extrazellulär-regulierter Kinasen, und
- die Aktivierung von Zytokinrezeptoren und der Signal-Transducer-and-Activator-of-Transcription-Faktoren 3 und 5.

Intrazelluläre Zielstrukturen sind die Mitochondrien. Die Übertragung des kardioprotektiven Signals vom herzfernen Gewebe oder Organ zum Herzen ist im Detail noch unklar. Neuronale und humorale Komponenten sind an dieser Signalübertragung beteiligt. Eine Stimulation peripherer sensorischer Nerven wird über das Rückenmark in den Hirnstamm vermittelt und aktiviert dort efferente vagale Nerven, die auf das Herz, aber auch die splanchnischen Organe projizieren. Humoraler Transfer des kardioprotektiven Signals wird eindeutig durch Übertragung des Schutzes mit Blut oder dessen Derivaten von einem Individuum zum anderen belegt. Neuronale und humorale Signale interagieren und die Milz ist ein wichtiges Relaisorgan, das bei Aktivierung des Vagus humorale Faktoren freisetzt [3, 4].

Die Zukunft

Um die Robustheit präklinischer Daten zur Kardioprotektion zu verbessern, müssen standardisierte Protokolle definiert und Multicenterstudien, insbesondere auch an klinisch relevanten Großtiermodellen, durchgeführt werden. In der Klinik muss der Fokus auf die Patienten mit akutem Herzinfarkt gerichtet sein, die einen Schutz über die Reperfusion hinaus wirklich brauchen.

Prof. Dr. rer. nat. Petra Kleinbongard,
Prof. Dr. med. Gerd Heusch

Institut für Pathophysiologie,
Westdeutsches Herz- und Gefäßzentrum,
Universitätsklinikum Essen

Literatur

[1] Heusch G, Gersh BJ. Is cardioprotection salvageable? Circulation 2020; 141: 415–417

[2] Heusch G. Myocardial ischaemia – reperfusion injury and cardioprotection in perspective. Nat Rev Cardiol 2020; 17, 773–789

[3] Kleinbongard P, Skyschally A, Heusch G. Cardioprotection by remote ischemic conditioning and its signal transduction. Pflügers Arch 2017; 469: 159–181

[4] Lieder HR, Kleinbongard P, Skyschally A et al. Vago-splenic axis in signal transduction of remote ischemic preconditioning in pigs and rats. Circ Res 2018; 123: 1152–1163

DONNERSTAG, 08.04.2021

The heart as an endocrine organ

15:30–17:00 Uhr

15:35–15:55 Uhr: Remote ischemic conditioning and its translation

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Demeter Verlag

Aktuelle Erkenntnisse zu CHIP

Neue Perspektive für eine potenzielle personalisierte Medizin bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen

S. Mas-Peiro

A. Zeiher

In den letzten Jahren hat sich das Vorhandensein eines expandierten somatischen Blutzellklons bei Personen, die keine hämatologischen Anomalien aufweisen, das sogenannte CHIP (clonal haematopoiesis of indeterminate potential), als neuer, unvorhergesehener, unabhängiger Risikofaktor für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen herausgestellt [1].

Neues Paradigma

Solche erworbene somatische Genmutationen, die zuvor mit hämatologischen Erkrankungen in Verbindung gebracht wurden, jedoch auch bei Personen gefunden werden, die keine Leukämie entwickeln, scheinen mit dem Alter allmählich zuzunehmen. Dies ist auf den Erwerb von Mutationen in Stammzellen im Knochenmark zurückzuführen. Die am häufigsten bei CHIP mutierten Gene sind DNMT3A und TET2. Beide kontrollieren die Genexpression durch epigenetische Mechanismen. Es wurde gezeigt, dass solche Mutationen sowohl zu einer stärkeren Koronarkalzifikation als auch zu erhöhten Spiegeln von zirkulierenden pro-inflammatorischen Leukozytensubpopulationen führen [2]. Experimentell wurde auch bewiesen, dass CHIP-Mutationen die Monozytenadhäsion erhöhen und die Makrophagenaktivität stimulieren.

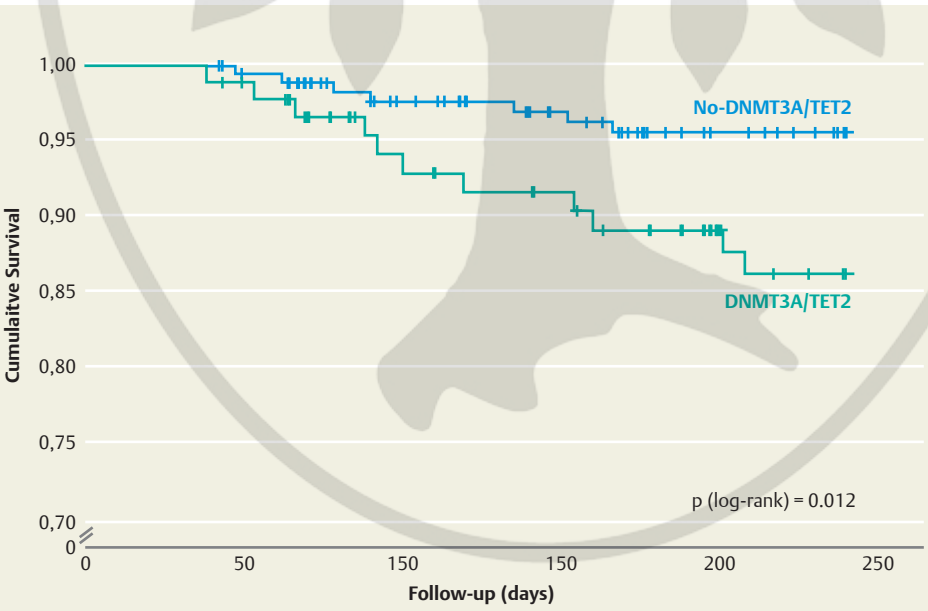
Insgesamt bilden diese Erkenntnisse die Grundlage für ein neues Paradigma für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen, das Genetik, Altern, Verkalkung und insbesondere Inflammation miteinbezieht.

Studienergebnisse

In klinischen Studien wurde kürzlich bestätigt, dass CHIP mit einer schlechteren Prognose bei Patienten mit chronischer ischämischer Herzinsuffizienz assoziiert ist [3]. Der prognostische Wert von CHIP in der kardiovaskulären Medizin ist jedoch nicht auf Patienten mit Erkrankungen beschränkt, die direkt auf Atherosklerose zurückzuführen sind, sondern wurde auch bei Herzklappenerkrankungen beobachtet. Die schwere degenerative Aortenklappenstenose, die häufigste Herzklappenerkrankung, stellt ein besonders attraktives Gebiet für die CHIP-Forschung dar. Wie bei der koronaren Atherosklerose scheinen Verkalkung und chronische Entzündung pathophysiologische Schlüsselfaktoren bei ihrer Entstehung zu sein, was eine mögliche Rolle für CHIP nahelegt. Darüber hinaus betrifft eine schwere Stenose in der Regel sehr alte Patienten, sodass eine relativ hohe Inzidenz von altersassoziierten CHIP-Mutationen zu erwarten ist. In der letzten Dekade hat die Transkatheter-Aortenklappen-Implantation (TAVI) es ermöglicht, auch Patienten mit hohem Operationsrisiko erfolgreich zu behandeln. Klinische Studien belegen eine signifikante Assoziation von CHIP mit pro-inflammatorischen Leukozytenwerten und mit der Mortalität nach TAVI bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose (▶ **Abb. 1**). Somit scheint das Vorhandensein von CHIP die Prognose nach einer erfolgreichen interventionellen Klappentherapie zu beeinflussen [2].

Mechanistisch wurde in experimentellen Studien gezeigt, dass DNMT3A- und TET2-Mutationen mit einer erhöhten Inflammation einhergehen, die durch die Aktivierung des Inflammasomkomplexes vermittelt wird und zu einer erhöhten IL-6- und IL-1β-Expression in hämatopoetischen Zellen führt. Kürzlich konnte mithilfe von Single-cell-Analysen klinisch bei Patienten mit chronisch ischämischer Herzinsuffizienz oder auch schwerer Aortenklappenstenose nachgewiesen werden, dass diese CHIP-Driver-Mutationen mit einer erhöhten Expression von IL-6, IL-1β, IL-6-Rezeptor und NLRP3-Inflammasom-Komplex in zirkulierenden Monozyten einhergehen. Sie sind auch verbunden mit einer Hochregulierung des CD163-Rezeptors, der am Makrophagen-Aktivierungs-Syndrom beteiligt ist, und anderer Gene, die am Zytokin-Freisetzungs-Syndrom beteiligt sind [4].

Der Nachweis von CHIP-Driver-Mutationen eröffnet eine neue Perspektive für eine potenzielle personalisierte Medizin bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen.



▶ **Abb. 1** Gesamtüberleben nach TAVI bei Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose mit oder ohne DNMT3A- oder TET2-CHIP-Driver-Mutationen. Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit < 30 Tage wurden ausgeschlossen, um die Sterblichkeit aufgrund von periprozeduralen Komplikationen auszuschließen [2].

Dr. med. Silvia Mas-Peiro,
Prof. Dr. med. Andreas Zeiher

Universitätsklinikum Frankfurt,
Medizinische Klinik III, Kardiologie

Literatur

[1] Libby P, Sidlow R, Lin AE et al. Clonal Hematopoiesis: Crossroads of Aging, Cardiovascular Disease, and Cancer: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol 2019; 74: 567–557

[2] Mas-Peiro S, Hoffmann J, Fichtlscherer S et al. Clonal haematopoiesis in patients with degenerative aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation. Eur Heart J 2019; 41: 933–939

[3] Assmus B, Cremer S, Kirschbaum K et al. Clonal haematopoiesis in chronic ischaemic heart failure: prognostic role of clone size for DNMT3A- and TET2-driver gene mutations. Eur Heart J 2020 Nov 26; ehaa845 [Online ahead of print]

[4] Abplanalp WT, Mas-Peiro S, Cremer S et al. Association of Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential with Inflammatory Gene Expression in Patients with Severe Degenerative Aortic Valve Stenosis or Chronic Postischemic Heart Failure. JAMA Cardiol 2020 Jul 8; 5: 1–6 [Online ahead of print]

SAMSTAG, 10.04.2021

Genetics and epigenetics of regeneration and aging

08:00–09:30 Uhr

08:25–08:45 Uhr: CHIP mutation and risk for cardiovascular disease

Die neuesten Trends in der Ernährung

Aktuelle Erkenntnisse aus Studien und Empfehlungen

E. Schieffer

Während Ernährungsempfehlungen sich früher häufig auf Einzelkomponenten bezogen haben, richtet sich der Fokus jetzt auf Ernährungsformen, denn Interaktionen und synergistische Effekte geraten zunehmend in den Vordergrund.

Einleitung

Unsere Ernährung unterliegt vielfältigen Einflüssen, die von wissenschaftlicher Evidenz bis hin zu weltanschaulichen Aspekten reicht. Berichte über Massentierhaltung, Schlachthöfe, weltweite Transportwege, Nahrungsmittel als Spekulationsware auf dem Aktienmarkt und jetzt noch die Coronapandemie lassen das Thema gesunde und nachhaltige Ernährung aktueller denn je werden. Während die Ernährung im Praxis- und Klinikalltag häufig noch ein Nischendasein fristet, gewinnt das Thema für das Individuum und die Gesellschaft zunehmend an Bedeutung.

Ernährungsweise

Die Vorteile einer mediterranen Ernährungsweise sind durch zahlreiche Publikationen wissenschaftlich untermauert. Sie ist gekennzeichnet durch frisches Gemüse, Obst, Ballaststoffe, gesunde Fette, Fisch, Saaten, wenig bis moderater Konsum von Milchprodukten und Fleisch. Der Vollständigkeit halber sei auch auf andere gesundheitsförderliche Ernährungsweisen wie die DASH-Diät, eine leichte Vollkost oder eine modifizierte mediterrane oder nordische Diät, wie sie durch kulturelle oder geografische Begebenheiten angepasst wurde, hingewiesen.

Im Gegensatz dazu steht der weitverbreitete Konsum hochverarbeiteter Lebensmittel, der das Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko erhöht. Zeitmangel, Marketing und unzureichende Ernährungskompetenz, wie sie in einer AOK-Studie bei über 50 % der Befragten gefunden wurde, begünstigen den Griff zu Fast-Food- und Convenience-Produkten. Die resultierenden Erkrankungen stellen unser Gesundheitssystem vor große Herausforderungen.

Einzelsubstanzen

Der Konsum einfach und mehrfach ungesättigter Fettsäuen geht mit einer reduzierten Mortalität einher. So zeigte sich in der Predimed-Studie, dass die Addition eines polyphenolreichen nativen Olivenöls zu

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Current congress 2021 | © 2021. Thieme. All rights reserved.

einer mediterranen Ernährung mit einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität einhergeht [1]. Die Addition von Nüssen zu einer mediterranen Ernährung zeigte ebenfalls eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, jedoch nicht der Gesamtmortalität. Neben den Fetten geraten daher die Polyphenole im Olivenöl, aber auch in anderen Lebensmitteln zunehmend in den wissenschaftlichen Fokus [2]. Ein höherer Konsum von Polyphenolen geht mit einem reduzierten kardiovaskulären Risikoprofil und weniger Übergewicht einher. Polyphenole weisen allgemeine, antioxidative und weitere spezifische Effekte auf. So induziert Reservatol eine Aktivierung von SIRT1 [3], einem Molekül, das epigenetische Enzyme reguliert und mit Langlebigkeit assoziiert ist [4].

Proteine

Die Dt. Ges. für Ernährung hat 2020 ein Positionspapier zur Proteinzufuhr im Sport publiziert. Für die unter 65-Jährigen, die moderat (< 5 Stunden/Woche) sportlich aktiv sind, wird unverändert eine tägliche Proteinzufuhr von 0,8g/kgKG empfohlen. Für gesunde über 65-jährige liegt der Schätzwert für eine angemessene Proteinzufuhr mit 1g/kgKG etwas höher. Für Sportler mit mehr als 5 Stunden Sport in der Woche ist eine Proteinzufuhr von 1,2–2g/kgKG empfehlenswert. Auf die Vorteile pflanzlicher Proteine und einer ausgewogenen Ernährung wird besonders hingewiesen. Eine Extrasupplementierung von Proteinen wird als nicht notwendig angesehen und sollte daher nur in begründeten Ausnahmefällen erfolgen. Der Trend der Lebensmittelindustrie, modifizierte und besonders proteinreiche Produkte anzubieten und zu bewerben, sollte in dem Zusammenhang kritisch gesehen werden.

Milch und Milchprodukte

Milch stellt ein komplexes Nahrungsmittel dar und der Beitrag von Milch und Milchproduktionen zu Gesundheit und Krankheit muss differenziert betrachtet werden (5–7). Die Ergebnisse aus Beobachtungsstudien bezüglich des Konsums von Milchprodukten und kardiovaskulären Erkrankungen reichen von Risikoreduktion über neutrale Effekte, bis hin zur Risikoerhöhung. Problematisch ist der Anteil gesättigter Fettsäuren, deren Konsum mit erhöhten LDL-Cholesterinwerten einhergeht, sowie Wachstumsfaktoren und Hormone in der Milch, deren Konsum mit dem Auftreten von Prostata- und Endometriumkarzinomen assoziiert ist. Demgegenüber stehen fermentierte Milchprodukte, Jogurt, Kefir oder Buttermilch, deren Effekte auf das Mikrobiom und das kardiovaskuläre Risikoprofil eher günstig erscheinen. Neben der Art und Menge der konsumierten Milchprodukte ist darüber hinaus von Bedeutung, welche Nahrungsmittel alternativ konsumiert werden, wenn z. B. auf Milchprodukte verzichtet wird.

Mikrobiom

Forschungsergebnisse der letzten Jahre zeigen den Einfluss des Darmmikrobioms auf Gesundheit, Krankheit und Psyche. Während eine mediterrane, ballaststoffreiche Ernährungsweise die Mikrobiomzusammensetzung günstig beeinflusst, ist die Datenlage zu den Effekten von Probiotika nicht einheitlich. Für die Kardiologie besonders relevant ist die Erkenntnis, dass Darmbakterien bei einer fleisch-, cholin- und L-Carnitin-reichen Ernährung vermehrt Trimethylamin produzieren. Hieraus entsteht in einem weiteren Schritt Trimethylamine-N-oxidase (TMAO), das mit einer erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse einhergeht. Gesättigte Fettsäuren ebenso wie eine fruktosereiche Ernährung können eine Dysbiose und eine gastrointestinale Permeabilitätsstörung induzieren. In der Predict-1-Studie [8] konnte bei 1098 Individuen mittels metagenomischer Sequenzierung eine Assoziation zwischen Ernährungsweise, der Mikrobiomzusammensetzung, deren Stoffwechselprodukten und kardiovaskulären Risikofaktoren im Blut nachgewiesen werden. Damit werden die Erkenntnisse kleiner Studien untermauert, die auf einen wichtigen Einfluss des Mikrobioms zur Gesundheit hinweisen.

Das Thema gesunde Ernährung bleibt damit wissenschaftlich spannend, für jeden Einzelnen relevant und für die Gesellschaft eine große Herausforderung.

Dr. med. Elisabeth Schieffer
Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Sportmedizin

Literatur

[1] Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. N Engl J Med 2018; 378: e34

[2] Ditano-Váquez P, Torres-Peña C, Galeano-Valle F et al. The Fluid Aspect of the Mediterranean Diet in the Prevention and Management of Cardiovascular Disease and Diabetes: The Role of Polyphenol Content in Moderate Consumption of Wine and Olive Oil. Nutrients 2019; 11: 2833

[3] Li H, Xia N, Hasselwander S et al. Resveratrol and Vascular Funktion. Int J Mol Sci 2019; 20: 2155

[4] Jing H, Lin H. Sirtuins in epigenetic regulation. Chem Rev 2015; 115: 2350–2375

[5] Willett WC, Ludwig DS. Milk and Health. N Engl J Med 2020; 382: 644–654

[6] Bhupathi V, Mazariegos M, Cruz Rodiguez JB et al. Dairy Intake and Risk of Cardiovascular Disease. Curr Cardiol Rep 2020; 22: 11

[7] Lordan R, Tsoupras A, Mitra B et al. Dairy Fats and Cardiovascular Disease: Do We Really Need to Be Concerned? Foods 2018; 7: 29

[8] Asnicar F, Berry SE, Valdes AM et al. Microbiome connections with host metabolism and habitual diet from 1,098 deeply phenotyped individuals. Nat Med 2021 Jan 11 [Online ahead of print]

SAMSTAG, 10.04.2021

Kardiovaskuläre Prävention: Fakten, Möglichkeiten und Limitationen

13:00–14:30 Uhr

13:45–14:05 Uhr: Die neuesten Trends in der Ernährung

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

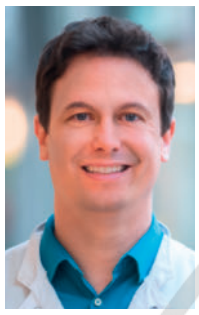
Current congress 2021 | © 2021. Thieme. All rights reserved.

Demeter Verlag

Artificial Intelligence

The need for smart data and privacy management

C. Reich



B. Meder

The flood of data is increasing in all areas of life. The fusion of computer sciences and medicine offers great transformative potential and promises to improve and accelerate many processes in daily practice. By transforming information to smart data, novel algorithms enable us to recognize disease patterns, guide our work as physicians and hence support diagnosis and therapies. As medical data becomes smart, it is also becoming more valuable and vulnerable to malicious actors. Is there a balance between opportunities and risks in this transformation towards digital cardiology? Concepts to secure data integrity and incorporate legal and ethical principles can help to avoid the potential risks of digitization.

The introduction of Artificial Intelligence (AI) offers enormous opportunities for biomedical research, the improvement of patient care, and cost reduction in high-end medicine. Digital concepts (clinical decision making, automated image and ECG analysis, molecular diagnostics) are already playing an increasingly important role in cardiology. Revolutionizing technologies in the 2010s such as mobile apps, smart sensors, and Social media enable the 'e-patient' to gain access to healthcare outside of the traditional sectors. It is a declared aim of e-medicine to give patients access to their health data and thus to enable them to interact with the various stakeholders of healthcare more easily. The boom in digital health also attracts novel players like the Big Tech Giants Google, Facebook, Amazon, and Apple, companies that act outside the common patient-doctor relationship. In line with this engagement, the 'Economist' headlined "the world's most valuable resource is no longer oil, but data" (based on a quote of the mathematician Clive Humby) [1].

Machine learning (ML) is a branch of AI and includes statistical and mathematical methods that allow reasoning from examples and application of knowledge from complex data sets. For this purpose, structured data such as clinical variables or genetic findings are particularly used. Deep learning (DL) is in turn a sub-area of ML and is based on artificial simulations of neural networks. It is fascinating that with DL, similar to the human brain, even unstructured and highly complex information – such as images, sounds, or movie sequences – can be processed in a highly efficient way, in real-time. With the world moving at an increasingly faster pace and as data accumulation exceeds human capacity, integration can hardly be done by the individual doctor. With the described neuronal networks, computer systems can now help to extract and classify important information from routine diagnostics such as ECG, echocardiography, MRI, CT, cardiac catheters, laboratory data, and genetic information. With the help of AI, the clinician could be freed from routine tasks, so that core competencies such as empathy, attention and time for physician-patient interaction could be strengthened.

Smart Data

These developments require approaches to transform data into useful information and smart data. The value of digital health data hence results from availability and volume and is driven by capacity and speed. Structured data emerge with innovative technologies from the areas of data mining and analytics, natural language processing, image processing, ML and DL. With the development of smartphones, wearables and the associated apps plenty of new possibilities were added to the asset of smart health data. A key prerequisite for AI is the processing of valid data. The quality of the results is determined by the availability, validity, quality and preparation of data. To make sense out of data, careful planning and tracking of its acquisition are required. Returning to the oil analogy, Clive Humby stated that data needs processing, just as oil needs refining before its true value can be unlocked [2]. The more refined health data, the higher its value and contribution to treatment strategies. A complete ensemble of a patient's demographics, health, wellness, diagnosis, treatment, medical procedures, and outcomes defines a comprehensive data set. But this is only one requirement. It is especially important to develop technical standards to achieve maximum compatibility between different data platforms to warrant data integrity and remove barriers in information exchange [3]. The next question arises, who owns the patient's data and who takes responsibility to protect it?

Privacy Management

"There is no digital health without sacrificing a part of our privacy" – Bertalan Meskó [4] ... but is this really true?

To pave the way for further developments in digital healthcare, we must solve the privacy puzzle first [4]. Medical AI algorithms must learn from curated patient data to later work accurately and trustworthy for the single patient. On the other hand, we must ask ourselves how we can protect vulnerable patient data at a point, where patient data becomes an increasingly valuable commodity and the line between innovation and exploitation dissolves. A comprehensive legal, ethical, and social discussion is crucial. Particular attention must be paid to ensure responsible and ethical handling and use of data under the premise to protect individual's freedom, personal rights, and autonomy. To turn it around: compliance with ethical norms and principles must not be violated when developing or using AI, it must be strictly enforced. By the power of AI, which can combine almost all possible datasets and which is even able to generate natural looking images de-novo, privacy risks including the possibility of (mass) re-identification can potentially lead to job losses, discrimination, or social isolation. 'Statnews' concluded recently that by rapidly advancing AI and the 'deal making' that accompanies it, innovation finally outpaces patient data protection [5].

Until now, routinely acquired patient data was siloed in hospitals and was not shared, since it has been assumed that such information must only be processed by health professionals for the purpose of treating the in-patient. With the idea of giving the patient full access to his data, which is at the center of self-participation concepts of eHealth, the thoughts of using the very same data for the innovation cycle became evident.

Patients using modern apps and technologies show a strong demand to be actively involved in the diagnosis and treatment process. Modern technologies make this possible and should be promoted – if done right. Apple Health® is a mobile app framework that collects health-related data such as medication or laboratory values and presents it to the user in a processed way. The data is stored in encrypted form on the user device and not on servers of third parties. It is necessary for the user to explicitly grant access to other apps, e. g. those that connect to blood glucose measurement devices, to receive or share information with the Health app. Considering that these tools often are products of for-profit companies, transparent handling of the individual's health data is needed to avoid that they make a profit from patient data without one's explicit knowledge and consent. Facebook promises to connect people to health resources and recommendations from leading health organizations with its new healthcare tool "Preventive Health" that launched in late 2019. How Facebook has handled sensitive data in the past (Cambridge Analytica scandal) immediately raises concerns, although they are promising the secure handling of users' data.

Health data is now a valuable commodity on the black market, which leads to an increased risk of theft and abuse. By employing sophisticated cyberattacks, more than 25 million medical records may have been breached in the first half of 2019 [6]. Ageing IT infrastructure, weak IT security practices, and poorly trained staff contribute to many cyberattacks [4]. But even major industrial players have been displaying vulnerabilities: in 2020, Garmin paid $10 million to ransomware hackers that were able to pressure them with their users' data [7]. From a patient's perspective, smart healthcare lacks relevant legal norms, and there are risks concerning personal information and privacy breaches [3]. A critical factor for ensuring privacy and the quality of the data is the categorization and approval of medical devices based on the EU Medical Device Regulation (MDR). Privacy of patient data and eHealth can go hand in hand, but need new and carefully designed strategies. Regarding mobile devices and wearables, patients and doctors can already get valuable information on involved companies and their products and see if the solutions are HIPAA compliant and/or FDA-approved (e. g. https://apps.healthskouts.com/). This is a new level of individual responsibility to secure the appropriate handling of our health data [4]. Be-

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Current congress 2021 | © 2021. Thieme. All rights reserved.

sides this, sharing of sensitive data must be regulated and overlooked by institutions and governments. Clinical systems require strict control and supervision – and new standards.

The data that needs to be used to train AI systems can originate from different sources that guarantee privacy by design and consent. Some companies, for instance, do not buy available data to develop their algorithms in smart devices, but conduct smaller or larger trials on their own or together with academic partners, to collect the necessary information with written consent from the participants. While this approach is expensive and more laborious, the data often has 'clinical trial quality' and can address many aspects needed to ensure provenance and quality of the measured data items from the beginning. Our Informatics for Life consortium is engaged in creating concepts on many steps of this process: from optimal data generation to secure and ethical use of patient data. As collaborator of PROMISE (Personal medical safe) we, for instance, evaluated within a controlled clinical trial new methods that allow patients to decide for themselves on the access to their genetic data [8]. The genetic data is encrypted and securely stored on severs. Innovative cryptographic processes such as functional encryption are used to only analyze very defined parts of the stored gene sequences. Access is only granted after a specific, one-time authorization from the patient. Even the server or cloud operator cannot find out anything about the genome data or the results of queries. It can thus make an important contribution to self-participation of patients and allows in the future medical progress in diagnostics and therapy. In another trial, activeDCM, we interact with users via their Apple Watch® and receive valuable information on the cardiovascular system and activity. All data exchange is engineered to be encrypted by medical-grade standards and users are required to trigger sending of their pseudonymized information. While this reflects the current standards in a clinical trial, usage of data that is retrospective is also of great value for advancing algorithms. When using data acquired from daily life, mechanisms such as differential privacy allow to protect individuals within aggregated but also individual-level data by introducing random noise that is enough to protect against de-identification but does not harm the purpose to train algorithms. Further concepts of current and next-generation methods for federated, secure and privacy-preserving AI include decentralized, distributed systems that allow the data to remain with its owner (containers), cryptography (e. g. homomorphic encryption) that allows for data or algorithm fortification and can easily be explained to patients and practitioners, and secure multi-party computation (SMPC) which prevents single parties to retrieve the entire data on their own [10]. The latter has been successfully applied in the field of genetic sequencing and diagnostics and proved to preserve participant privacy in up to 99.7 % [11].

Conclusion

The introduction of AI into the healthcare system offers enormous opportunities. We are looking forward to a future in which smart data enhances our health and medical services can be delivered in a more personalized way. The ongoing transformation requires a multidisciplinary approach with the involvement of nurses, doctors, AI developers, technicians, politicians and ethics workforce. This development is actively fostered by the German Society of Cardiology with its eCardiology program. Principles of the General Data Protection Regulation that have been in force since May 2018, such as transparency, purpose limitation, and data minimization, seem to hinder the development and use of Artificial Intelligence. However, the opportunity for a European pioneering role, addressing the needs and rights of an individual and his personal data, might weight against the technological AI strongholds United States and China.

Dr. med. univ. Christoph Reich,
Prof. Dr. med. Benjamin Meder

Informatics for Life, Heidelberg
Institute for Cardiomyopathies Heidelberg, Department of Medicine III, University of Heidelberg

References

[1] The Economist. The world's most valuable resource is no longer oil, but data. May 6th 2017. Available from: www.economist.com/leaders/2017/05/06/the-worlds-most-valuable-resource-is-no-longer-oil-but-data

[2] Forbes K. If Data is the Most Important Commodity. Aug 13, 2019. Available from: https://medium.com/thrivve/if-data-is-the-most-important-commodity-7ff40ff4e5dc

[3] Tian S, Yang W, le Grange JM et al. Smart healthcare: making medical care more intelligent. Global Health Journal 2019; 3: 62–65

[4] Meskó B. Privacy In The Digital Health Era. 2020

[5] Ross C. At Mayo Clinic, sharing patient date with companies fuels AI innovation – and concerns about consent. June 3, 2020. Available from: www.statnews.com/2020/06/03/mayo-clinic-patient-data-fuels-artificial-intelligence-consent-concerns/

[6] Davis J. The 10 Biggest Healthcare Date Breches of 2019, So Far. July 23, 2019. Available from: https://healthitsecurity.com/news/the-10-biggest-healthcare-data-breaches-of-2019-so-far

[7] Adler S. Incident Of The Week: Garmin Pays $10 Million To Ransomware Hackers Who Rendered Systems Useless. 08/14/2020. Available from: www.cshub.com/attacks/articles/incident-of-the-week-garmin-pays-10-million-to-ransomware-hackers-who-rendered-systems-useless

[8] Griebel L, Hinderer M, Amr A et al. The Patient as Genomic Data Manager – Evaluation of the PROMISE App. Stud Health Technol Inform 2020; 270: 1061–1065

[9] Meder B. activeDCM – Interventional Clinical Trial of Individualized Activity and Exercise Programs to Improve Outcome in Dilated Cardiomyopathy Guided by Longitudinal Biosensing With Apple Watch. April 24, 2020. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04359238

[10] Kaissis GA, Makowski MR, Rückert D et al. Secure, privacy-preserving and federated machine learning in medical imaging. Nature Machine Intelligence 2020; 2: 305–311

[11] Jagadeesh KA, Wu DJ, Birgmeier JA et al. Deriving genomic diagnoses without revealing patient genomes. Science 2017; 357: 692–695

MITTWOCH, 07.04.2021

Big data and artificial intelligence for cardiovascular health

15:30–17:00 Uhr

16:35–16:55 Uhr: Data privacy management and data quality monitoring

Einzelzell-Transkriptionsanalysen und Heterogenität von Kardiomyozyten

Stochastische Transkription und heterogene Kraftentwicklung einzelner Kardiomyozyten bei hypertropher Kardiomyopathie

T. Kraft

J. Montag

Einzelzell-Transkriptionsanalysen haben gezeigt, dass in Zellen derselben Population, wie Kardiomyozyten, von den beiden Allelen eines Gens unterschiedliche Anteile an Transkript generiert werden. Bei heterozygoten Mutationen, die der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) zugrunde liegen und die Kontraktion beeinträchtigen, führt dies zu heterogener Kraftentwicklung der einzelnen Kardiomyozyten. Wir vermuten, dass dieses funktionelle Mosaik das kardiale Synzytium beeinträchtigt und zu HCM-typischer kardiomyozytärer Unordnung, Hypertrophie und Fibrosierung führt.

Ungleiche Transkriptanteile der Allele eines Gens in einzelnen Zellen einer Population

Entgegen der ursprünglichen Annahme, dass die Allele eines Gens in Zellen derselben Population zu gleichen Anteilen exprimiert werden, konnten Einzelzell-Transkriptonsanalysen in vielen Fällen eine starke Heterogenität der relativen mRNA-Expression beider Allele von Zelle zu Zelle nachweisen.

Der Ursprung dieser Heterogenität liegt in der Transkription, die nicht kontinuierlich, sondern in stochastischen „bursts" erfolgt. Die beiden Allele eines Gens werden dabei unabhängig voneinander an- und abgeschaltet. In einer Zellpopulation oder einem Gewebe führt dies dazu, dass die einzelnen Zellen zur gleichen Zeit unterschiedliche Expressionsprofile aufweisen. Einige Zellen exprimieren das maternale Allel, andere das paternale, wieder andere beide oder keines der Allele. Dies führt zu einer starken Heterogenität der Transkriptanteile beider Allele von Zelle zu Zelle [1].

Einfluss der allelischen Heterogenität von Zelle zu Zelle auf das Myokard

Was bedeutet diese physiologisch auftretende Heterogenität in der allelischen Transkription für die Kontraktion des Herzgewebes? Bei Menschen, die keine pathogene Mutation in kontraktilen Proteinen tragen, hat sie höchstwahrscheinlich keine Auswirkung. Von beiden Allelen wird das gesunde Protein exprimiert, dementsprechend ist keine unterschiedliche Funktionalität zu erwarten.

Anders ist es bei Menschen mit einer pathogenen Mutation auf einem der Allele (heterozygot). Hier sind meist die biomechanischen Eigenschaften des mutierten Proteins verändert. Ein hoher Anteil an mutiertem Protein wird die physiologische Funktion der Zelle stärker beeinträchtigen als ein geringer Anteil. Es entsteht eine funktionelle Heterogenität zwischen Zellen desselben Gewebes. Insbesondere im Synzytium des Myokards, in dem alle Zellen koordiniert kontrahieren müssen, könnte eine solche Heterogenität im Laufe der Zeit die Funktion des gesamten Organs beeinträchtigen [2].

Heterogenität von Zelle zu Zelle als mögliche Ursache der HCM

HCM wird durch verschiedene Mutationen in Proteinen des Sarkomers hervorgerufen. Die Mutationen verändern die Kontraktion der Kardiomyozyten. Unsere bisherigen Analysen zeigten eine substanzielle Heterogenität in der allelspezifischen mRNA- und Proteinexpression und der Kraftentwicklung zwischen einzelnen Kardiomyozyten von HCM-Patienten mit Mutationen in jeweils einem der 3 bei HCM am häufigsten betroffenen Gene ([3] und unveröffentlichte Daten).

Wir nehmen an, dass die unterschiedlichen Kräfte der einzelnen Kardiomyozyten in diesem funktionellen Mosaik auf Dauer das kardiale Synzytium beeinträchtigen und zu Unordnung der Kardiomyozyten führen. Darüber hinaus könnten die ungleichmäßigen Kräfte spezifische Signalwege aktivieren und damit zu Hypertrophie und Fibrosierung beitragen [4]. Mit weiteren Einzelzell-Transkriptions- und Funktionsanalysen von Patientengewebe mit anderen Mutationen und an patientenbasierten Stammzell-Kardiomyozyten untersuchen wir, ob es sich um einen gemeinsamen Pathomechanismus handelt.

Prof. Dr. rer. nat. Theresia Kraft,
Dr. rer. nat. Judith Montag

Medizinische Hochschule Hannover,
Institut für Molekular- und Zellphysiologie

Literatur

[1] Levesque MJ, Ginart P, Wei Y et al. Visualizing SNVs to quantify allele-specific expression in single cells. Nat Methods 2013; 10: 865–867

[2] Brenner B, Seebohm B, Tripathi S et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy: functional variance among individual cardiomyocytes as a trigger of FHC-phenotype development. Front Physiol 2014; 5: 392

[3] Montag J, Kowalski K, Makul M et al. Burst-Like Transcription of Mutant and Wildtype MYH7-Alleles as Possible Origin of Cell-to-Cell Contractile Imbalance in Hypertrophic Cardiomyopathy. Front Physiol 2018; 9: 359

[4] Kraft T, Montag J, Radocaj A et al. Hypertrophic Cardiomyopathy: Cell-to-Cell Imbalance in Gene Expression and Contraction Force as Trigger for Disease Phenotype Development. Circ Res 2016; 119: 992–995

DONNERSTAG, 08.04.2021

The power of single cell transcriptomics

13:00–14:30 Uhr

14:05–14:25 Uhr: Single cell transcriptomics and cardiomyocyte heterogeneity

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung
Current congress 2021 | © 2021. Thieme. All rights reserved.

Thieme Verlag

Single-cell transcriptomics

Implikationen für die kardiovaskuläre Grundlagenforschung

F. Wiedmann

C. Schmidt

Durch den Einsatz von single-cell RNA-seq ist es möglich, die Genexpression von Gewebeproben mit einer Auflösung bis hin zur einzelnen Zelle zu analysieren. Dies ermöglicht der kardiovaskulären Medizin eine völlig neue Dimension von Untersuchungen durchzuführen, welche wesentliche Einblicke in die zelluläre Heterogenität erlauben und neue Ansatzpunkte für kardiovaskuläre Erkrankungen aufdecken können.

Single-cell RNA-seq

Die Entwicklung eines Organismus erfordert, dass Funktion und Lokalisation der einzelnen Zellen genau kontrolliert und reguliert werden. In den letzten Jahrzehnten hat das Feld der funktionellen Genomik das Verständnis der Transkriptionsregulation grundlegend verbessert. Allerdings sind die Einblicke in Genregulationsprozesse während der Entwicklung noch spärlich. Das Wissen über zelluläre Differenzierungswege ist im Besonderen im Bereich der kardiovaskulären Regeneration relevant. Ein mechanistisches Verständnis der Differenzierungswege von Stammzellen zu Kardiomyozyten könnte dabei helfen, neue Strategien zur Beeinflussung der Differenzierung und Funktion von z. B. hiPSCs zu entwickeln und die therapeutischen Anwendungen wesentlich verbessern.

In den vergangenen Jahrzehnten konnten konventionelle molekularbiologische Untersuchungen wichtige Einblicke in die molekulare Pathophysiologie unterschiedlicher kardiovaskulärer Krankheitsbilder bieten. Als Beispiele sind hier die Aktivierung fetaler Genexpressionsmuster bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz oder das atriale Remodeling bei Vorhofflimmerpatienten aufzuführen. Die Genexpression wurde im Rahmen dieser Studien jedoch meist an Probenmaterial analysiert, das sich aus einer Vielzahl von Zellen zusammensetzt und im Fall von kardialen Gewebeproben multiple Zellarten wie Kardiomyozyten, Fibroblasten, Myofibroblasten, Lipozyten, Endothel- und Immunzellen beinhaltet. Im Gegensatz zu herkömmlichen Techniken wird bei der single-cell RNA-seq (scRNA-seq) Technik die Genexpression nahezu jeder individuellen Zelle in der zu untersuchenden Gewebeprobe analysiert [1]. Somit ist es möglich, Expressionsunterschiede in selteneren Zellarten auszuwerten, und die zelluläre Zusammensetzung der Proben in die Auswertung miteinzubeziehen [2].

Technische Durchführung

Zu Beginn müssen die aus nativem Gewebe isolierten, oder aus der Zellkultur geernteten Zellen vereinzelt werden (▶ **Abb. 1**). Dies kann je nach Zellgröße entweder durch Mikrofluidik-Chips, mittels FACS (Fluorescence-activated cell sorting) oder manuell mit Mikromanipulatoren erfolgen. Während adulte Kardiomyozyten aufgrund ihrer Größe meist in einem Mikro-Well-Verfahren analysiert werden, können kleinere Zellarten mit Mikrotropfen basierten Methoden bearbeitet werden, wobei die Zellen innerhalb eines Öltropfens inkubiert werden. Die Reaktionsansätze werden mit unterschiedlichen Oligonukleotiden beladen, deren Sequenzen sich aus Primern für die cDNA-Synthese und weiteren individuellen Barcodes zusammensetzen. Im Anschluss an eine cDNA-Synthese sowie Amplifikation durch eine Polymerasekettenreaktion (PCR) und eine Hochdurchsatz-DNA-Sequenzierung kann anhand der in die DNA-Sequenz eingearbeiteten Barcodes auf die Herkunftszelle geschlossen werden. Je nach Methodik können hierbei Zehntausende Zellen simultan analysiert werden.

Einsatzmöglichkeiten von scRNA-seq

Während Zellen traditionell mikroskopisch anhand morphologischer Kriterien oder durch die Expression zelltypspezifischer Moleküle charakterisiert wurden, ermöglicht scRNA-seq die Klassifizierung von Zellen durch sog. „Clustering" ihrer Transkriptome (▶ **Abb. 2**). Dies hat nicht nur zur Neuentdeckung seltener Zellarten geführt, sondern auch innerhalb von bislang als homogen angesehenen Zellgruppen können durch scRNA-seq neue Zelltypen und funktionelle Zellzustände identifiziert werden [3]. Ferner kann durch den Abgleich der Genexpressionsprofile mit Datenbanken von Rezeptor-Liganden-Bindungspaaren auf Zell-Zell-Kommunikation geschlossen werden. Ebenso können die Sequenzdaten dazu genutzt werden Transkriptionsvarianten wie z. B. Splicevarianten zu detektieren. Werden mittels scRNA-seq Zellen analysiert, die sich in einem Differenzierungsvorgang befinden, so können bioinformatisch Differenzierungswege (z. B. Trajektorien) errechnet werden [4].

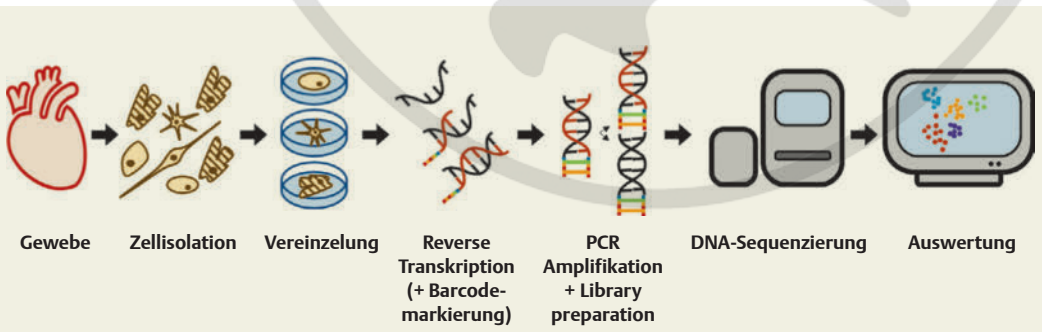
Limitationen und Ausblick

Limitationen resultieren aus einer teilweise unvollständigen Abdeckung des Transkriptoms. Die Analyse gewaltiger Datenmengen stellt Wissenschaftler vor neue Herausforderungen. Aufgrund ihrer Größe und fragilen Beschaffenheit stellt scRNA-seq adulter Kardiomyozyten eine besondere Schwierigkeit dar. Single nuclei RNA-seq (snRNA-seq), eine Abwandlung der Technik bei der lediglich die RNA-Moleküle innerhalb des Zellkerns sequenziert werden, bietet hier eine Alternative, die darüber hinaus auch an kryokonservierten Gewebeproben Anwendung finden kann. Die dabei erhobenen Informationen sind hierbei jedoch auf die RNA-Menge innerhalb des Zellkerns beschränkt.

Bislang konnte der Einsatz von scRNA-seq bereits zur Erstellung zellulärer Atlanten des Säugetierherzens genutzt werden [1], detaillierte Einblicke in transkriptionelle Prozesse während der Embryogenese bieten [5], und auf die bislang a. e. unterschätze Rolle von Fibroblasten innerhalb des Herzgewebes hinweisen [2]. Die Aufdeckung von transkriptioneller Heterogenität in der Pathophysiologie des alternden Herzens verspricht entscheidende Regulatoren für kardiovaskuläre Erkrankungen zu identifizieren. Ferner können diese Erkenntnisse einen entscheidenden Beitrag zum Verständnis der Determinanten in der Effizienz von z. B. Reprogrammierung von hiPSCs darstellen.

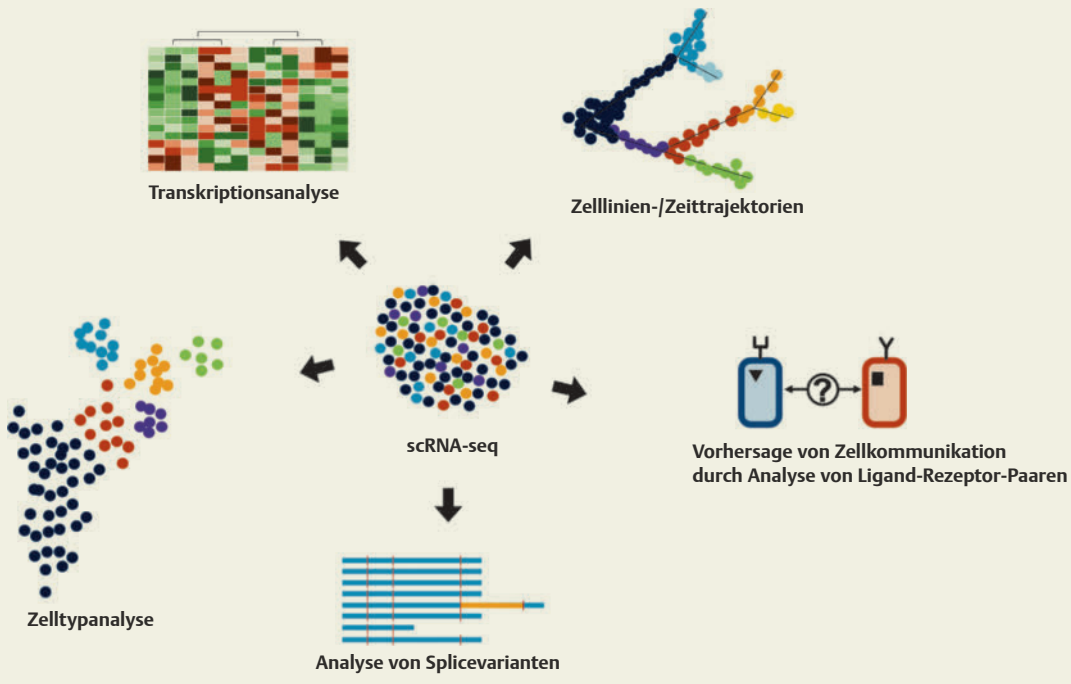
Zukünftige Studien werden bereits erstellte Kartierungen von zellulären Differenzierungswegen mit möglichen Einflüssen der zellulären Umgebung, und Interaktionen zwischen verschiedenen Zelltypen mittels bioinformatischer Methoden in Beziehung zu setzen versuchen. Die entwickelten Techniken zur Rekonstruktion von zellulären Differenzierungspfaden werden für verschiedene Anwendungen in der kardiovaskulären Grundlagenforschung und im Besonderen für translationale Ansätze von wesentlicher Bedeutung sein. Unsere Arbeitsgruppe nutzt diese Methoden, um aus atrialen Gewebeproben von Patienten mit unterschiedlichen Formen der atrialen Kardiomyopathie wesentliche Anhaltspunkte für pathophysiologische Trajektorien zu gewinnen. Detaillierte Kenntnisse über die Transkriptionsregulation, die an der Reifung von Kardiomyozyten und Endothelzellen beteiligt ist, könnte z. B. das Engineering von künstlichen Gewebepatches unterstützen, eine Technologie, die entwickelt wurde, um die Kontraktilität von geschädigten Bereichen des Myokards zu erhöhen.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass scRNA-seq das Potenzial birgt, unser mechanistisches Verständnis für verschiedene kardiovaskuläre Erkrankungen nachhaltig zu vertiefen und hierdurch die Qualität der Patientenversorgung zu verbessern.



▶ **Abb. 1** Technische Durchführung von single-cell RNA-seq.

Quelle: Prof. Dr. Constanze Schmidt



▶ **Abb. 2** Einsatzmöglichkeiten von single-cell RNA-seq (scRNA-seq).

Quelle: Prof. Dr. Constanze Schmidt

Dr. med. Felix Wiedmann, FESC
Prof. Dr. med. Constanze Schmidt, FESC

Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung für Kardiologie

Literatur

[1] Paik DT, Cho S, Tian L et al. Single-cell RNA sequencing in cardiovascular development, disease and medicine. Nature Rev Cardiol 2020; 17: 457–473

[2] Chaudhry F, Isherwood J, Bawa T et al. Single-Cell RNA Sequencing of the Cardiovascular System: New Looks for Old Diseases. Front Cardiovasc Med 2019; 6: 173

[3] Skelly DA, Squiers GT, McLellan MA et al. Single-Cell Transcriptional Profiling Reveals Cellular Diversity and Intercommunication in the Mouse Heart. Cell Rep 2018; 22: 600–610

[4] Cui Y, Zheng Y, Liu X et al. Single-Cell Transcriptome Analysis Maps the Developmental Track of the Human Heart. Cell Rep 2019; 26: 1934–1950

[5] Li G, Xu A, Sim S et al. Transcriptomic Profiling Maps Anatomically Patterned Subpopulations among Single Embryonic Cardiac Cells. Dev Cell 2016; 39: 491–507

DONNERSTAG, 08.04.2021

The power of single cell transcriptomics

13:00–14:30 Uhr

13:05–13:25 Uhr: Single-cell transcriptomics im embryology: Implications for cardiovascular science

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Current congress 2021 | © 2021. Thieme. All rights reserved.

Demeter Verlag

Treating cardiovascular disease (CVD) in pregnancy

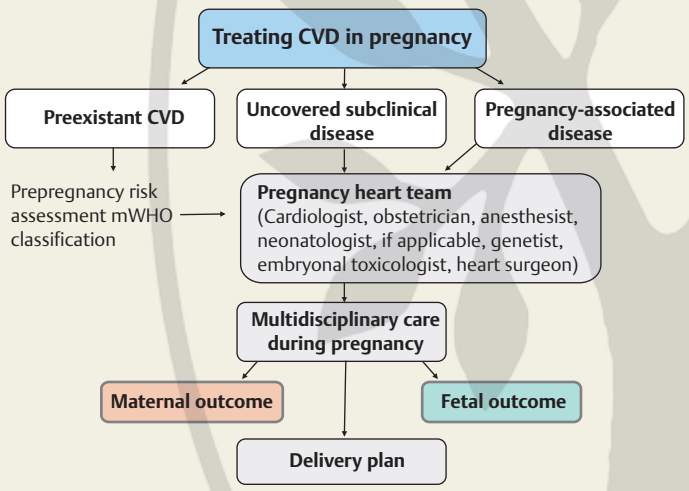
Current evidence

V. Stangl

CVD in pregnancy are of increasing relevance. An overall multidisciplinary approach is important and there is a need to establish a better evidence base for treatment to enable comprehensive care of the highest standard.

General considerations

The treatment of CVD in pregnancy is challenging, since the need of maternal therapy must be balanced with teratogenicity and fetal adverse events. Pregnancy-induced hemodynamic, hormonal, metabolic and structural changes can induce new onset or exacerbation of CVD (▶ **fig. 1**). Due to ethical concerns of performing randomized trials in this vulnerable population, data on benefit or safety of therapies during pregnancy are limited. The 2018 European Guidelines and the 2020 AHA scientific statement summarize current evidence and gives recommendations for risk stratification and prepregnancy councelling (modified WHO classification) [1, 2]. Ideally, cardiovascular evaluation should occur before conception.



▶ **fig. 1** Care concept for cardiovascular disease (CVD) during pregnancy.

To assess and treat cardiovascular complications during pregnancy, close monitoring (at least once per trimester) should be performed depending on the severity CVD. A coordinated multidisciplinary care by a pregnancy heart team and treatment in specialized tertiary centres is primordial for successful management (▶ **fig. 1**).

Approximately 1/3 of pregnant women with CVD take medications. Vigilance for potentially harmful effects is important and the standard of care should be adjusted to avoid fetotoxic drugs. The most vulnerable period is the first trimester, because here organogenesis takes place. To minimize fetal risk, drug dosages at the lower end of the therapeutic range should be used. However, pharmacokinetics may significantly change during pregnancy in different ways. Due to increased body weight and more rapid clearing of drugs during pregnancy, women may need higher doses. Therefore, regular serum determinations are recommended [1–3].

Specific considerations

Hypertension, heart failure (HF), cardiomyopathies

Preexistant or pregnancy-induced hypertensive disorders are the leading cause of maternal mortality. Guidelines recommend treatment at values ≥ 150/95 mmHg, and ≥ 140/90 mmHg in gestational hypertension and/or organ damage or symptoms [2]. Drugs of choice are shown in ▶ **fig. 2**. Overall in pregnancy, ß1-betablockers are the most prescribed medications. They are associated with lower birth weight; a recent metaanalysis shows lowest reduction with metoprolol [4].

Since ACE-inhibitors and AT-1-receptor blockers are contraindicated, hydralazine plus nitrates are used for afterload reduction in HF. In planning pregnancy, a trial period with therapy changed in this way is recommended. Diuretics should be avoided, uterine hypoperfusion is the major concern. For peripartum cardiomyopathy (PPCM) the prolactine blocker bromocriptine and anticoagulation in addition to standard HF therapy has shown promising results with a higher recovery rate (BOARD concept) (▶ **fig. 2**) [5].

Congenital and acquired heart disease

Due to improved medical and surgical approaches, more women with congenital heart diseases (CHD) reach childbearing age and choose to become pregnant. Preconceptional risk assessment is imperative for this heterogeneous group of lesions [1, 2]. The treatment of residual problems and complications during pregnancy mainly concerns arrhythmias, heart failure, valvular diseases, dissections and thromboembolic complications with need for anticoagulation (▶ **fig. 2**).

Stenotic valvular lesions are less well tolerated than regurgitations. Severe symptomatic aortic and mitral valve stenosis are considered to be at extremely high risk (mWHO IV) and should be repaired before conception [1, 2]. Invasive interventions are seldom necessary, if they are required, minimally percutaneous approaches can be performed, best after the 20th week and with fetal radiation protection. Percutaneous balloon mitral, aortic or pulmonary valvuloplasty have been successfully performed during pregnancy. Transcatheter aortic valve replacement can be a promising approach after unsuccessful valvuloplasty or associated regurgitation during pregnancy. However, prospective studies are needed. Surgical valve replacement in pregnancy is associated with high fetal mortality (20 %).

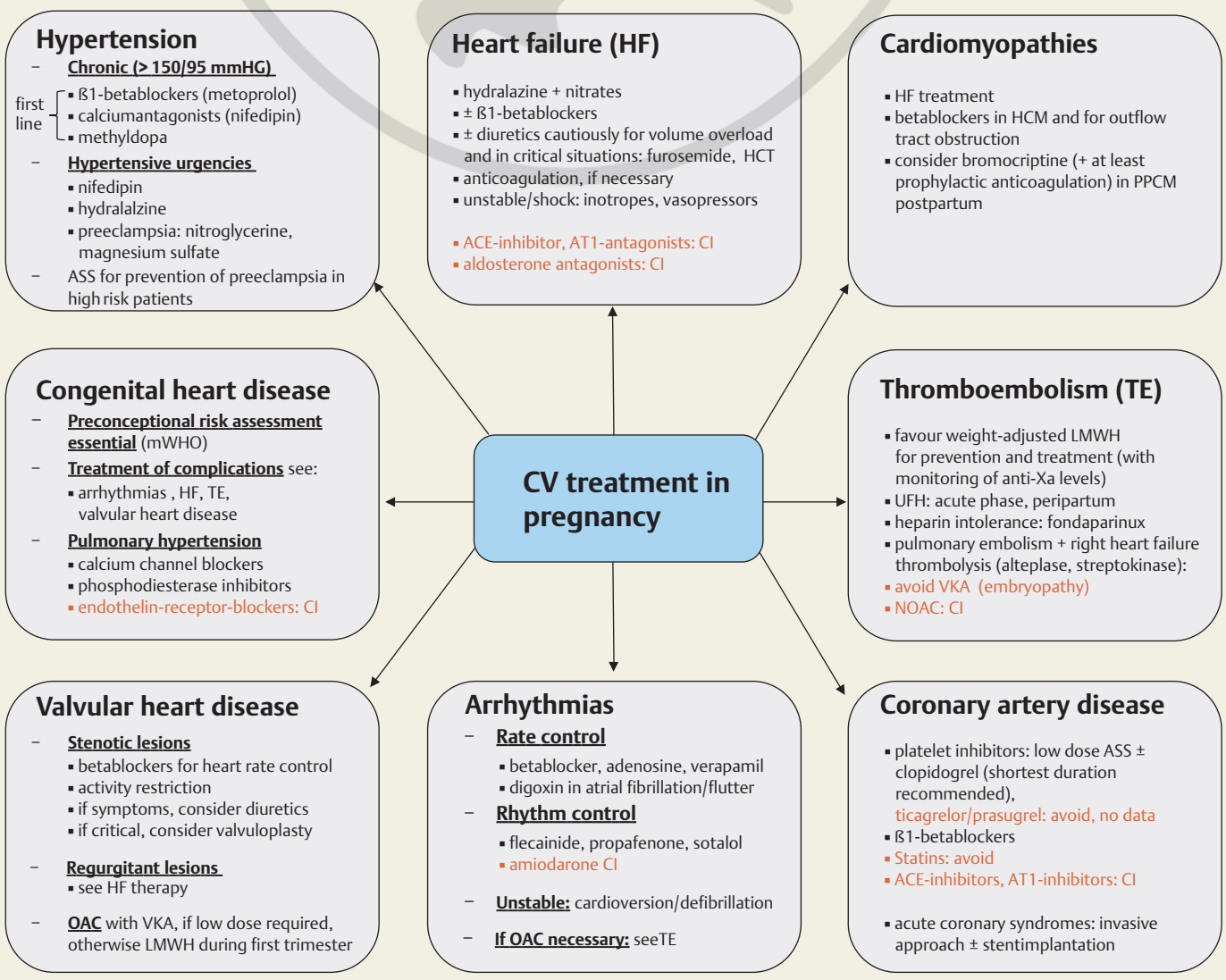
Patients with mechanical prosthesis are at increased risk for valve thrombosis during pregnancy. Concerning therapeutic anticoagulation, the risk of VKA embryopathy should be weighed against the risk of valve thrombosis with heparin. Current guidelines favour VKA throughout pregnancy if the required dose is low (i. e. phenprocoumon < 3 mg/d). If not, replacement with dose-adjusted LMWH twice daily with monitoring anti-Xa levels should be considered [2].

Arrhythmias

Arrhythmias during pregnancy should be treated according to guidelines for non-pregnant patients respecting contraindications for drugs. Given the benign nature of most arrhythmias, initiation of medication should be best postponed until after the first trimester. However, pregnancy can lower the threshold for ventricular arrhythmias and re-entry tachycardia in structural CHD. Medications for rate and rhythm control are depicted in fig. 2. In the hemodynamic unstable situation cardioversion/defibrillation should be performed, which is mostly safe for the fetus. Catheter ablation may be considered in drug refractory, poorly tolerated arrhythmias. For treatment of fetal supraventricular tachcardia, flecainide (and digoxin) is therapeutic standard [1, 2].

Thromboembolism

Since pregnancy is a hypercoagulable state and the risk of venous thromboembolisms increased, thromboprophylaxis should be considered in high risk patients. LMWH is the preferred treatment for prophylactic or therapeutic anticoagulation (▶ **fig. 2**). It has the advantage over UFH of more predictable therapeutic levels, and less often heparin-induced osteoporosis and thrombocytopenia (HIT).



Abbreviations: CI: contraindication, CV: cardiovascular, HCM: hypertrophic cardiomyopathy, HCT: hydrochlorothiazide, HF: heart failure, LMWH: low molecular weight heparin, NOAC: non vitamin K oral anticoagulants, OAC: oral anticoagulation, PPCM: peripartum cardiomyopathy, TE: thromboembolism, UFH: unfractionated heparin, VKA: vitamin K antagonists

▶ **fig. 2** Specific treatments of cardiovascular diseases in pregnancy.

Current congress 2021 | © 2021. Thieme. All rights reserved.

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Routine monitoring of anti-Xa levels a are recommended, at least in obesity and renal insufficiency [6].

Coronary artery disease (CAD)

CAD will to continue to increase with advancing maternal age and preexisting comorbidities. Spontaneous coronary dissections, spasms, thromboembolisms, atherosclerosis or MINOCA may be involved.

For medication see ▶ **fig. 2**. In acute coronary syndromes, invasive approach with – if necessary – stent implantation is the treatment of choice [2, 3].

Prof. Dr. med. Verena Stangl
CharitéCentrum11 für Herz-, Kreislauf- und Gefäßmedizin,
Klinik und Poliklinik SP Kardiologie, Angiologie,
Center for Cardiovascular Research (CCR),
Charité – Universitätsmedizin Berlin

References

[1] Mehta LS, Warnes CA, Bradley E et al. Cardiovascular consideration in caring for pregnant patients. Circulation 2020; 141: e884–e903
[2] Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2018; 39: 3165–3241
[3] Ramlakhan KP, Johnson MR, Roos-Hesselink JW. Pregnancy and cardiovascular disease. Nat Rev Cardiol 2020; 17: 718–731
[4] Grewal J, Siu SC, D'Souza TLR et al. Impact of beta-blockers on birth weight in a high-risk cohort of pregnant women with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2020; 75: 2751–2752
[5] Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicenter randomized study. Eur Heart J 2017; 38: 2671–2679
[6] Nichols KM, Henkin S, Creager MA. Venous thromboembolism associated with pregnancy. J Am Coll Cardiol 2020; 76: 2128–2141

MITTWOCH, 07.04.2021
Cardiovascular disease around pregnancy
10:30–12:00 Uhr
11:15–11:35 Uhr: Treating cardiovascular disease in pregnancy

Big Data in der kardiovaskulären Medizin

Chancen und Herausforderungen

M. Dörr

Um die komplexen Zusammenhänge kardiovaskulärer Erkrankungen besser zu verstehen, werden zunehmend umfangreiche und heterogene Datensätze herangezogen. Big Data und künstliche Intelligenz (KI) werden den Bereich der Herz-Kreislauf-Medizin erheblich verändern. Dadurch ergeben sich enorme Möglichkeiten, aber auch damit einhergehende Herausforderungen.

Big Data

Der Begriff Big Data bezieht sich darauf, dass Volumen, Geschwindigkeit und Vielfalt von Informationen und Daten mittlerweile dermaßen zunehmen, dass sie mit konventionellen Methoden nicht gespeichert, analysiert und nutzbar gemacht werden können und spezifische Technologien und Methoden erforderlich sind [1].

Datenquellen und -analysen

Ein wesentliches Merkmal von Big Data ist die Kombination unterschiedlicher Datenquellen und -typen. Diese umfassen neben klinischen Informationen immer häufiger auch Daten aus anderen Quellen wie Prozessdigitalisierungen, mobilen Gesundheitstechnologien, Biosensoren, Bildgebung oder Umweltdaten. In Praxis und Forschung werden zunehmend enorme Mengen digitaler Daten generiert, inklusive derer, die durch die Patienten selbst, z. B. durch Nutzung von Wearables, erhoben werden. Darüber hinaus liegen oft auch umfangreiche OMICs-Datensätze vor (▶ **Abb. 1**). Die Analyse solcher heterogenen Daten, die eine sehr tiefe Charakterisierung („deep phenotyping") der Untersuchten beinhalten, stellt besondere Anforderungen an die analytischen Methoden. Neben klassischen statistischen Methoden kommen daher vor allem KI-Verfahren zum Einsatz (▶ **Abb. 1**).

Chancen

Die potenziellen Anwendungsgebiete von Big Data in der kardiovaskulären Medizin sind vielfältig. Besondere Hoffnung besteht im Bereich der Präzisionsmedizin und der klinischen Entscheidungsunterstützungssysteme (▶ **Abb. 1**). Es eröffnen sich aber auch neue Möglichkeiten für Forschungsprojekte, die sich mit komplexen kardiovaskulären Zusammenhängen und großen komplexen Datensätzen befassen. So konnten z. B. durch sog. „Phenomapping-Ansätze" bei Herzinsuffizienzpatienten Subgruppen mit unterschiedlicher Langzeitprognose identifiziert werden, die möglicherweise auch unterschiedliche Therapien benötigen [2]. Die Nutzung digitaler Technologien ermöglicht es, innerhalb kurzer Zeit enorme Informationsmengen zu erfassen. Deren Potenzial konnte kürzlich von 2 Studien (Apple Heart Study und HUAWEI Heart Study) eindrucksvoll gezeigt werden, die innerhalb weniger Monate Daten von über 600 000 Probanden gesammelt haben. Ein Beispiel, dass die gewaltigen Chancen von Big Data ebenfalls verdeutlicht, ist das Konzept des „digitalen Zwillings". Es beschreibt eine Vision der kardiovaskulären Präzisionsmedizin, bei der durch dynamische Integration und Ergänzung von Patientendaten mithilfe mechanistischer und statistischer Modelle eine Datenbasis zur verbesserten individuellen Diagnostik und Therapie geschaffen wird [3].

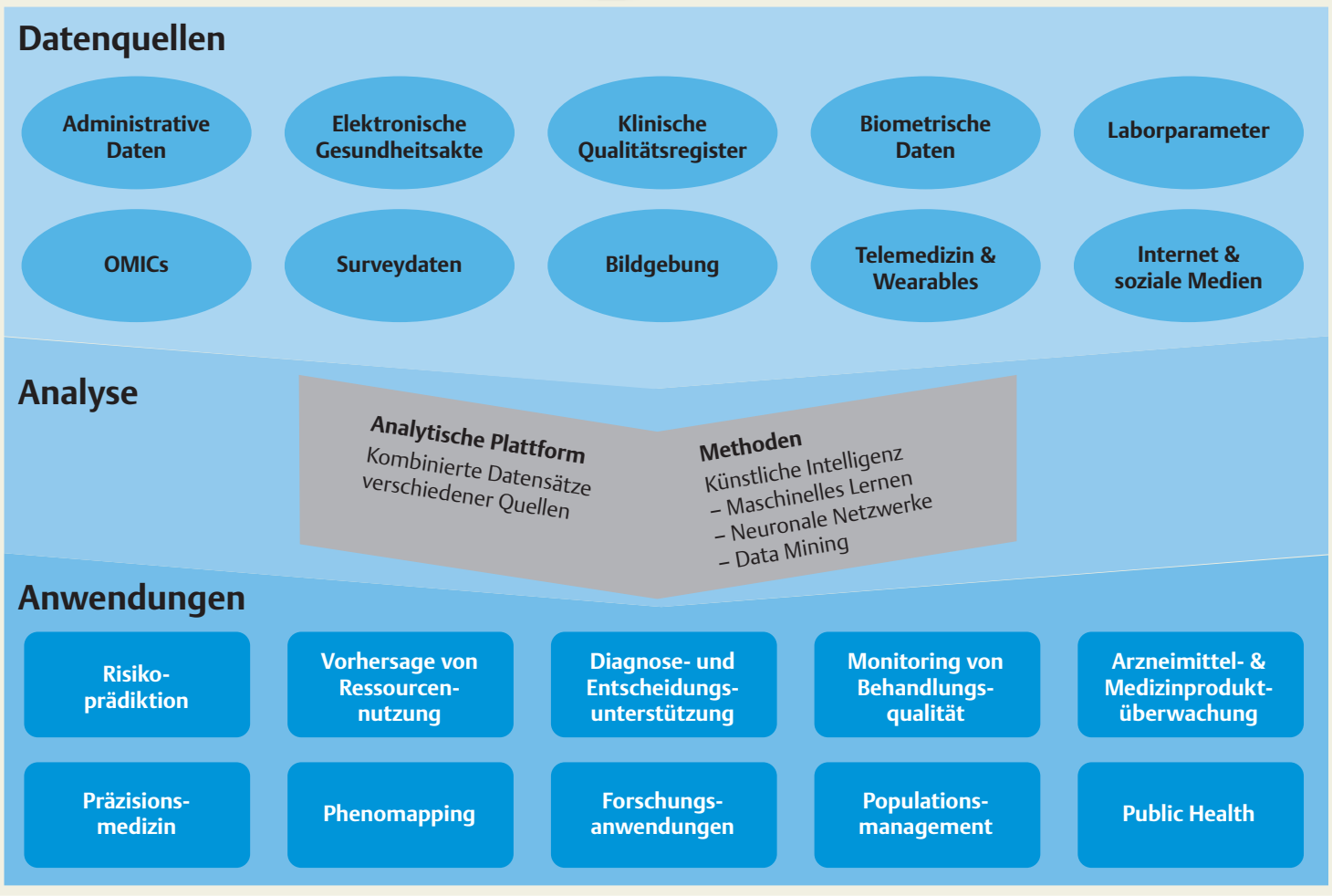
Herausforderungen

Mögliche Probleme, die bei der Implementierung von Big Data in die kardiovaskuläre Medizin berücksichtigt werden müssen, sind neben Dateninkonsistenzen und Qualitätsproblemen, heterogene Datenstandards und unterschiedliche Definitionen von Phänotypen und Erkrankungen sowie Verzerrungen durch Probandenselektion oder fehlerhafte Verknüpfungen verschiedener Datenquellen [4]. Eine große Herausforderung stellt die Validierung von im Forschungskontext gewonnenen Befunden dar, die andererseits aber notwendig ist, bevor eine klinische Implementierung erfolgen kann. Zudem spielen auch rechtliche Aspekte eine zentrale Rolle [5].

Ausblick

Big-Data-Ansätze sind ein wichtiges Kernelement vieler neuer digitaler Gesundheitsplattformen und Tools der Präzisionsmedizin. Sie haben ein enormes Potenzial, in der Zukunft zu einer verbesserten kardiovaskulären Versorgung beizutragen.

Prof. Dr. med. Marcus Dörr
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B,
Universitätsmedizin Greifswald



▶ **Abb. 1** Big Data Workflow – von komplexen Datensätzen zur Anwendung. Quelle: Prof. Dr. Marcus Dörr

Literatur

[1] De Mauro A, Greco M, Grimaldi M. A Formal Definition of Big Data Based on Its Essential Features. Library Review 2016; 65: 122–135
[2] Segar MW, Patel KV, Ayers C et al. Phenomapping of patients with heart failure with preserved ejection fraction using machine learning-based unsupervised cluster analysis. Eur J Heart Fail 2020; 22: 148–158
[3] Corral-Acero J, Margara F, Marciniak M et al. The 'Digital Twin' to enable the vision of precision cardiology. Eur Heart J 2020; 41: 4556–4564
[4] Rumsfeld JS, Joynt KE, Maddox TM. Big data analytics to improve cardiovascular care: promise and challenges. Nat Rev Cardiol 2016; 13: 350–359
[5] Silverio A, Cavallo P, De Rosa R et al. Big Health Data and Cardiovascular Diseases: A Challenge for Research, an Opportunity for Clinical Care. Front Med (Lausanne) 2019 ; 6: 36

MITTWOCH, 07.04.2021
Big data and artificial intelligence for cardiovascular health
15:30–17:00 Uhr
15:55–16:15 Uhr: Big data and cardiovascular health

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Current congress 2021 | © 2021. Thieme. All rights reserved.

Das endokrine Herz

Effekte der Herzhormone ANP und BNP in der Mikrozirkulation

M. Kuhn

Experimentelle Beobachtungen lassen vermuten, dass mikrovaskuläre Effekte der beiden Herzhormone atriales Peptid (ANP) und B-Typ-natriuretisches Peptid (BNP) an der physiologischen Blutdruckhomöostase beteiligt sind. Die aktuellen Erkenntnisse könnten in der klinischen Anwendung zur Therapie von Bluthochdruck oder Mikrozirkulationsstörungen nützlich sein.

Die beiden Herzhormone atriales (ANP) und B-Typ-natriuretisches Peptid (BNP) bilden nicht nur eine endokrine Achse zwischen dem Herz und den Nieren. Sie vernetzen die Kardiomyozyten mit verschiedenen Organen, die zur Erhaltung des arteriellen Blutdrucks und intravasalen Volumens sowie für die systemische Energiebilanzierung zusammenarbeiten [1]. Bereits milde, genetisch bedingte Abnahmen der Plasmakonzentrationen dieser Hormone, insbesondere von ANP, sind mit arterieller Hypertonie, kardialen Umbauprozessen und gesteigertem Risiko eines Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert [1, 2]. Weiterhin mindern kardiometabolische Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Adipositas und Diabetes die Bioverfügbarkeit und/oder Aktivität von ANP und BNP. Dies trägt zu dem neurohumoralen Ungleichgewicht der betroffenen Patienten bei und darüber zu der Progredienz dieser Erkrankungen und ihren Komplikationen [1, 2]. Das Wissen über die pleiotropen schützenden Eigenschaften der kardialen natriuretischen Peptide und die Erkenntnis, dass diese Eigenschaften vulnerabel sind und bei kardiometabolischen Erkrankungen abgeschwächt sind, hat therapeutische Implikationen. Das Medikament Entresto® (Valsartan-Sacubitril), welches den Neprilysin-vermittelten Abbau von ANP hemmt, reduziert signifikant die Morbidität und Mortalität von Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion. Auch das metabolische Profil dieser Patienten wird verbessert. Innovative synthetische „Designer-Peptide“, die den Rezeptor für ANP/BNP aktivieren und eine bessere Bioverfügbarkeit als die endogenen Hormone haben, werden derzeit in klinischen Studien an Patienten mit kardiometabolischen Erkrankungen, speziell auch bei therapieresistenter arterieller Hypertonie, getestet.

Bedeutung der Mikrozirkulation bei arterieller Hypertonie

Für die arterielle Hypertonie als epidemiologisch gesehen wichtigsten Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen haben Veränderungen der Mikrozirkulation eine zentrale Rolle [3]. Der periphere Widerstand wird zu einem großen Anteil durch die Mikrozirkulation determiniert, und Anstiege des mikrovaskulären Widerstands tragen zu essentieller Hypertonie bei [3]. Wiederum verändert ein chronischer Bluthochdruck die Eigenschaften der Mikrozirkulation und dies mindert die Organperfusion und trägt zu den kardialen und anderen Komplikationen bei [3]. Perizyten, kontraktile Zellen, welche die Endothelzellen der distalen Arteriolen und Kapillaren umhüllen, regulieren den Blutfluss durch die Mikrozirkulation und darüber den arteriellen Blutdruck. Zudem sind Perizyten auch an der adaptiven oder postischämischen Proliferation von Endothelzellen und an der Regeneration der Mikrozirkulation beteiligt. Aber die Faktoren und Mechanismen, welche die Kontraktion, Vitalität und Erneuerung der Perizyten regulieren, sind nur teilweise bekannt.

ANP und BNP regulieren die Perizyten der Mikrozirkulation

Aktuell haben wir erstmals die Regulation der Perizyten durch die Herzhormone ANP und BNP untersucht. Unsere Forschungsarbeiten zeigen, dass Perizyten in hoher Dichte den gemeinsamen Guanylyl-Cyklase-A-Rezeptor (GC-A-Rezeptor) für ANP und BNP exprimieren. Über einen Anstieg des intrazellulären Signalträgers cGMP mindern die Peptide die molekularen und funktionellen Effekte des potenten Vasokonstriktors Endothelin-1 [4]. Sie verbessern zudem die Vitalität der Perizyten und ihre parakrine pro-angiogene Kommunikation mit Endothelzellen. Mäuse mit einer genetischen, „zellspezifischen“ Deletion des GC-A-Rezeptors in Perizyten haben eine chronische arterielle Hypertonie [4] und zeigen Störungen der postischämischen Neoangiogenese.

Ausblick

Unsere experimentellen Beobachtungen lassen vermuten, dass mikrovaskuläre Effekte von ANP/BNP an der physiologischen Blutdruckhomöostase beteiligt sind. Diese endokrine Achse wird durch endotheliales, parakrin wirkendes C-Typ-natriuretisches Peptid (CNP) unterstützt [5]. Eine Stärkung dieser humoralen Regulation könnte in der klinischen Anwendung zur Therapie von Bluthochdruck oder Mikrozirkulationsstörungen nützlich sein.

Prof. Dr. med. Michaela Kuhn
Institut für Physiologie,
Universität Würzburg

Literatur

[1] Kuhn M. Molecular Physiology of Membrane Guanylyl Cyclase Receptors. Physiol Rev 2016; 96: 751–804

[2] Newton-Cheh C, Larson MG, Vasan RS et al. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure. Nat Genet 2009; 41: 348–353

[3] Struijker-Boudier HA, Rosei AE, Bruneval P et al. Evaluation of the microcirculation in hypertension and cardiovascular disease. Eur Heart J 2007; 28: 2834–2840

[4] Špiranec Spes K, Chen W, Krebes L et al. Heart-Microcirculation Connection: Effects of ANP (Atrial Natriuretic Peptide) on Pericytes Participate in the Acute and Chronic Regulation of Arterial Blood Pressure. Hypertension 2020; 76: 1637–1648

[5] Špiranec K, Chen W, Werner F et al. Endothelial C-Type Natriuretic Peptide Acts on Pericytes to Regulate Microcirculatory Flow and Blood Pressure. Circulation 2018; 138: 494–508

DONNERSTAG, 08.04.2021

The heart as an endocrine organ

15:30–17:00 Uhr

16:15–16:35 Uhr: ANP mediated crosstalk between cardiomyocytes and the microcirculation

Neue Entwicklungen in Lipidmanagement und Prävention

Zukünftig differenzierte Therapie der verschiedenen Dyslipidämien möglich

J. Katzmann

U. Laufs

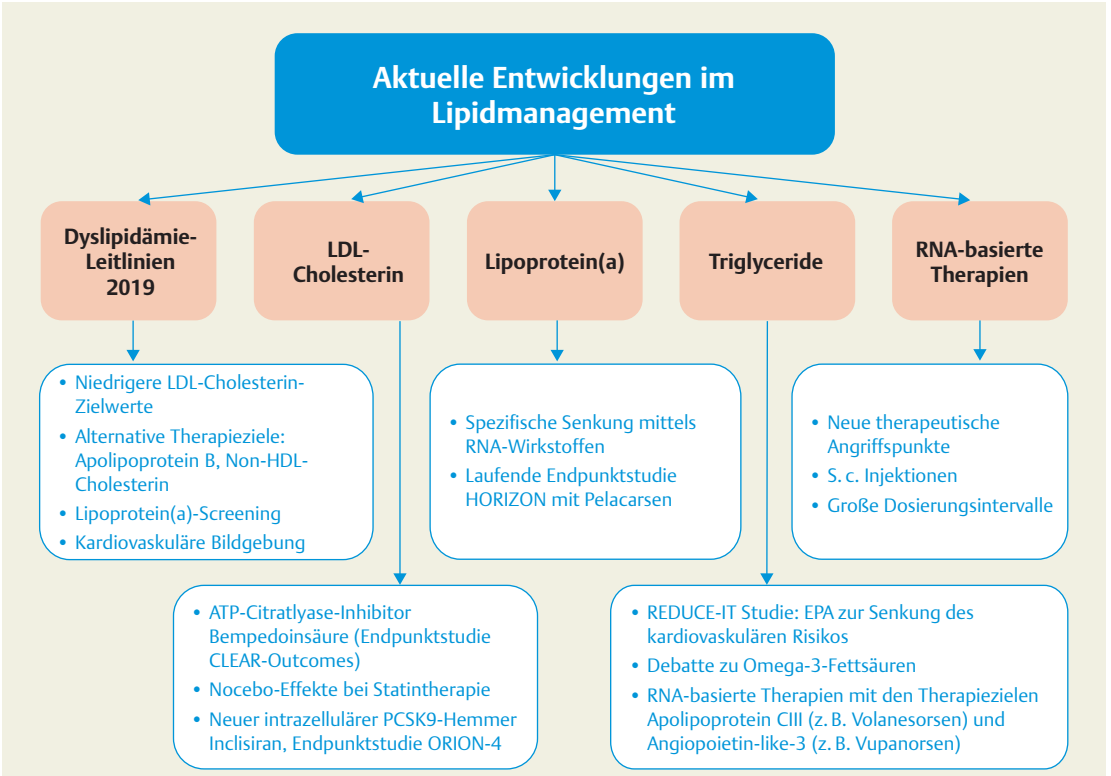
Im Lipidmanagement wird dank aktueller Entwicklungen zukünftig eine differenziertere Therapie der verschiedenen Dyslipidämien möglich sein (►Abb. 1). RNA-Medikamente eröffnen die Möglichkeit zur Prüfung neuer Therapieoptionen. Mit Inclisiran wurde bereits ein erstes RNA-Medikament zugelassen. Erstmals wird eine spezifische Lipoprotein(a)-Senkung in einer Endpunktstudie untersucht. Aktuelle Veröffentlichungen fassen wichtige sportkardiologische Empfehlungen zusammen und leiten ein Umdenken hinsichtlich des Konsums gesättigter Fettsäuren ein.

ESC/EAS-Leitlinien 2019

Die 2019 publizierten Leitlinien zur Dyslipidämie prägen mit ihren evidenzbasierten aber ambitionierten Empfehlungen weiterhin den klinischen Alltag [1]. Die wichtigsten Neuerungen umfassen u. a. niedrigere Zielwerte für das LDL-Cholesterin – z. B. 55 mg/dl (1,4 mmol/l) für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko –, aufgewertete Empfehlungen für den Einsatz von PCSK9-Inhibitoren und die kardiovaskuläre Bildgebung, Zielwerte für Apolipoprotein B und Nicht-HDL-Cholesterin und das Screening auf Lipoprotein(a)-Erhöhung.

LDL-Cholesterin

Seit November 2020 ist der oral verfügbare ATP-Citratlyase-Inhibitor Bempedoinsäure verfügbar. Bempedoinsäure wirkt im selben Stoffwechselweg wie Statine. Sie wird durch ein leberspezifisches Enzym aktiviert, welches im Muskel nicht exprimiert wird. Die Ergebnisse der Endpunktstudie CLEAR-Outcomes mit 14 000 Patienten mit statinassoziierten Muskelschmerzen werden 2022 erwartet. Insbesondere die Fixkombination mit Ezetimib stellt eine interessante Therapieoption dar, welche bei statinnaiven Patienten bzw. zusätzlich zu Statin eine 45- bzw. 35-prozentige LDL-Senkung erzielt [2].



►**Abb. 1** Aktuelle Entwicklungen im Lipidmanagement.

Current congress 2021 | © 2021. Thieme. All rights reserved.

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Das klinisch häufige Problem statinassoziierter Nebenwirkungen wurde in der SAMSON-Studie untersucht [3]. 60 Patienten mit vorrangig Muskelbeschwerden unter Statin erhielten in zufälliger Reihenfolge ein Statin, Placebo oder gar keine Behandlung. Die Beschwerden unter Statin und Placebo waren nicht signifikant unterschiedlich, jedoch signifikant geringer ohne Therapie. Die Autoren berechneten, dass 90 % der Beschwerden unter Statin als Nocebo-Effekt zu werten sind. Sowohl für Patienten als auch Behandler belegt diese Studie die große Bedeutung von Nocebo-Effekten in der klinischen Versorgung.

Omega-3-Fettsäuren

Triglyceride (TG) sind mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko assoziiert. In der REDUCE-IT-Studie wurden Patienten mit Atherosklerose und erhöhten TG eingeschlossen: Die hochdosierte Therapie mit der aufgereinigten Omega-3-Fettsäure Icosapent-Ethyl (EPA) erbrachte im Vergleich zu Mineralöl eine 25-prozentige Reduktion des primären Endpunkts. Der Mechanismus ist vermutlich nur zu einem kleinen Teil durch einen TG-Effekt vermittelt. Dagegen kam die kürzlich vorgestellte STRENGTH-Studie zu einem neutralen Resultat. Hier wurde ein Gemisch aus EPA und Docosahexaensäure (DHA) mit Maisöl verglichen. Kontrovers diskutiert werden eine potenziell schädliche Wirkung des Mineralölplacebos in der REDUCE-IT-Studie und mögliche ungünstige Effekte von DHA in der STRENGTH-Studie, welche die günstige Wirkung der EPA aufheben könnten. Diese Debatte wird ohne weitere grundlagenwissenschaftliche und klinische Erkenntnisse nicht endgültig zu lösen sein.

RNA-basierte Therapien

In der Lipidtherapie befinden sich mehrere neue Therapien auf Basis der RNA-Interferenz in klinischer Prüfung bzw. Zulassung [4]. Es handelt sich um Wirkstoffe, welche eine spezifische mRNA binden und zu deren Abbau führen. Das kodierte Protein wird dadurch nicht produziert. Nutzt man Schlüsselproteine des Lipidstoffwechsels als Angriffsziel, sind signifikante Senkungen des LDL-Cholesterins, erstmals spezifisch des Lipoprotein(a) sowie der Triglyceride, möglich.

Die small inhibiting RNA zur Hemmung von intrazellulärem PCSK9 Inclisiran wurde bereits von der EMA zugelassen. Die Substanz muss nur alle 6 Monate verabreicht werden. Die Endpunktstudie ORION-4 läuft.

Lebensstil

Die neuen ESC-Leitlinien zur Sportkardiologie enthalten spezifische Empfehlungen hinsichtlich Sportart und Intensität in Abhängigkeit verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen. Für die sportkardiologische Beratung stellt dieses Dokument ein wichtiges Referenzwerk dar [5].

Bezüglich der Ernährung wird aktuell die Bedeutung gesättigter Fettsäuren neu bewertet. Von verschiedenen Fachgesellschaften wird hier ein Anteil < 10 % der Gesamtkalorien empfohlen. Jedoch ist die Gruppe gesättigter Fettsäuren heterogen, die Studienevidenz nicht eindeutig und viele Lebensmittel mit hohem Anteil gesättigter Fettsäuren nicht mit kardiovaskulären Ereignissen verknüpft. Ein Umdenken könnte vom Nahrungsanteil gesättigter Fettsäuren hin zu Empfehlungen für konkrete Lebensmittel stattfinden – auch mit Vorteilen in der Anwendbarkeit [6].

Dr. med. Julius L. Katzmann,
Prof. Dr. med. Ulrich Laufs

Klinik und Poliklinik für Kardiologie,
Universitätsklinikum Leipzig

Literatur

[1] Mach F, Baigent C, Catapano AL. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41: 111–188

[2] Katzmann JL, Laufs U. Bempedoinsäure – Wirkmechanismus und klinische Studien. Aktuelle Kardiologie 2020; 9: 381–386

[3] Wood FA, Howard JP, Finegold JA et al. N-of-1 Trial of a Statin, Placebo, or No Treatment to Assess Side Effects. N Engl J Med 2020; 383: 2182–2184

[4] Katzmann JL, Packard CJ, Chapman MJ et al. Targeting RNA with antisense oligonucleotides and small interfering RNA: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2020; 76: 563–579

[5] Pelliccia A, Sharma S, Gati S et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. Eur Heart J 2020 Aug 29: ehaa605 [Online ahead of print]

[6] Astrup A, Magkos F, Bier DM et al. Saturated Fats and Health: A Reassessment and Proposal for Food-Based Recommendations: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2020; 76: 844–857

SAMSTAG, 10.04.2021

Kardiovaskuläre Prävention: Fakten, Möglichkeiten und Limitationen

13:00–14:30 Uhr

13:05–13:25 Uhr: Leitlinien Prävention und Lipidmanagement

Lungenversagen und Thromboseneigung in COVID-19

Immunothrombose entscheidend beteiligt

L. Nicolai

K. Pekayvaz

A. Leunig

COVID-19 ist eine Multisystemerkrankung, die vor allem mit der Gefahr eines Lungenversagens, aber auch mit einer erhöhten Thromboseneigung einhergeht. Hier konnten wir zeigen, dass diese Manifestationen der Erkrankung durch Immunothrombose verknüpft sind [1]: Die Entzündungsreaktion führt zur Aktivierung von Thrombozyten, welche mit neutrophilen Granulozyten interagieren. Hierdurch entsteht ein prothrombotisches Milieu, das thrombotische Gefäßverschlüsse in der Lunge auslöst und eine systemische Thromboseneigung zur Folge hat.

Die Pandemie durch das Coronavirus SARS-CoV-2 hat Millionen von Menschenleben gekostet und eine weltweite wirtschaftliche, politische und medizinische Krise ausgelöst. Der Pathomechanismus von schwerer COVID-19-Pneumonie ist unzureichend verstanden. Interessanterweise ist die Infektion mit diesem Virus zusätzlich mit erhöhter Gefahr von venösen Thrombosen (Beinvenenthrombose und Lungenembolie) als auch arteriellen Gefäßverschlüssen (Myokardschädigung und Schlaganfall) vergesellschaftet [2, 3] – auch hier ist der Zusammenhang unklar.

Thrombozyten, Neutrophile und die Gerinnungskaskade verursachen Mikrothromben

Unsere Analyse von Gewebeschnitten aus Lungen von verstorbenen COVID-19-Patienten zeigte, dass es in der pulmonalen Mikrozirkulation zur Thrombosebildung kommt. Neutrophile Granulozyten und Thrombozyten sind in den fibrinreichen Mikrothromben stark angereichert. Unsere Arbeitsgruppe konnte in vorangegangenen Arbeiten zeigen, dass diese Art von immunzellenvermittelter Thrombose, sog. „Immunothrombose“ ein wichtiger Prozess in der Pathogenabwehr ist, aber auch schädliche Effekte z. B. in der Sepsis haben kann [4]. Interessanterweise konnten wir solche Thromben auch in der Niere und dem Herzen der COVID-19-Patienten identifizieren und damit ein generalisiertes vaskuläres Entzündungsgeschehen aufdecken [5].

Aktivierte neutrophile Granulozyten spielen eine Rolle in der Pathogenese

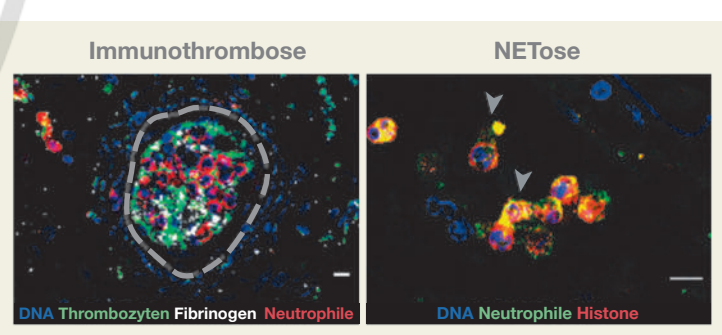
Um die zugrunde liegenden Mechanismen besser zu verstehen, charakterisierten wir neutrophile Granulozyten von mit SARS-CoV-2 infizierten Patienten. Hierbei zeigte sich eine Überaktivierung dieses Zelltyps, und eine Korrelation sowohl der Neutrophilenzahl im Blut als auch deren Aktivierungsmarkern mit dem Schweregrad der Lungenerkrankung.

Thrombozyten von COVID-19-Patienten aktivieren neutrophile Granulozyten

Wie kommt es zu der beobachteten Neutrophilenüberaktivierung? Unsere Daten weisen darauf hin, dass es zu einer vermehrten Interaktion von Thrombozyten und neutrophilen Granulozyten im Blut von COVID-19-Patienten kommt, sog. proinflammatorischen Thrombozyten-Leukozyten-Aggregaten. Eine detaillierte Untersuchung von Thrombozyten zeigte dazu passend ein spezifisches Aktivierungsprofil abhängig vom Schweregrad von COVID-19.

NETose ist eine relevante Endstrecke in schwerer COVID-19-Erkrankung

Um besser zu verstehen, wie Thrombozyten möglicherweise den proinflammatorischen Phänotyp von neutrophilen Granulozyten in der SARS-CoV-2-Infektion erklären, inkubierten wir diese mit Thrombozyten von COVID-19-Patienten. Hierbei zeigte sich eine starke Bindung von Thrombozyten und eine Aktivierung der neutrophilen Granulozyten mit Freisetzung von Histonen und DNA, sog. Neutrophil Extracellular Traps (NETs). Diese Strukturen wirken stark prothrombotisch. Tatsächlich konnten wir auch in den COVID-19-Gewebeschnitten NETs in der Lunge, aber auch in Herz und Niere, nachweisen (▶ **Abb. 1**). Dies stellt einen Zusammenhang zwischen einer systemischen Thromboseneigung, Gefäßverschlüssen und einer Thrombozyten- und Neutrophilenaktivierung her. Unsere Daten verdeutlichen die Relevanz des hohes Thromboserisiko für schwere COVID-19-Fälle und decken neue Behandlungsansätze für diese Erkrankung auf.



▶ **Abb. 1** Immunothrombose und NETose in der Lunge: Gestrichelte Linie zeigt das Gefäß an. Pfeile weisen auf Neutrophile mit Neutrophil Extracellular Traps. Maßstab 10 µm. Quelle: Medizinische Klinik I, LMU Kliniken

Dr. med. Leo Nicolai,
Alexander Leunig,
Dr. med. Kami Pekayvaz,
PD Dr. med. Konstantin Stark

Klinikum der Universität München,
Medizinische Klinik und Poliklinik I

Literatur

[1] Nicolai L, Leunig A, Brambs S et al. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. Circulation 2020; 142: 1176–1189

[2] Modin D, Claggett B, Sindet-Pedersen C et al. Acute COVID-19 and the Incidence of Ischemic Stroke and Acute Myocardial Infarction. Circulation 2020; 142: 2080–2082

[3] Malas MB, Naazie IN, Elsayed N et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine 2020; 29: 100639

[4] Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. Nat Rev Immunol 2013; 13: 34–45

[5] Nicolai L, Leunig A, Brambs S et al. Vascular neutrophilic inflammation and immunothrombosis distinguish severe COVID-19 from influenza pneumonia. J Thromb Haemost 2020 Nov 20 [Online ahead of print]

FREITAG, 09.04.2021

What lessons can we learn from the COVID-19 pandemic?

08:00–09:30 Uhr

08:25–08:45 Uhr: Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Demeter Verlag

Daten zu mehr als 10 000 Patienten mit COVID-19 in deutschen Krankenhäusern

Erste epidemiologische Zahlen aus einem Gesundheitssystem mit ausreichend Ressourcen

C. Karagiannidis

Die hier vorgestellten Daten stellen im Gegensatz zu den Daten aus der Lombardei, Teilen Frankreichs und Großbritannien erstmalig epidemiologische Zahlen eines Gesundheitssystems dar, welches zu keinem Zeitpunkt zu wenig Ressourcen hatte. Die Gesamtsterblichkeit mit über 50 % bei beatmeten Patienten ist insgesamt als sehr hoch zu bewerten. Vergleichende Analysen zur zweiten Welle und neueren Therapieformen wie dem Einsatz zu Steroiden dauern noch an, eine vergleichsweise hohe Mortalität steht jedoch auch hier zu befürchten.

Im Rahmen der ersten COVID-19-Welle im Frühjahr 2020 wurden in der Spitze in Deutschland mehr als 3000 Patienten zeitgleich intensivstationär behandelt mit einem sehr hohen Beatmungsanteil von über 80 %. Nach Abklingen der ersten Welle und Entlassung der Patienten aus dem Krankenhaus wurden 10 021 Patienten der AOK betrachtet, von denen insgesamt 1727 beatmungspflichtig waren [1].

Hohe Datenqualität

Die sehr hohe Datenqualität spiegelt sich darin wider, dass dies eine der wenigen epidemiologischen Arbeiten zu COVID-19 ist, die ausschließlich Patienten mit abgeschlossenen Krankenhausfällen betrachtet. Zudem konnte die patientenbezogene Mortalität berechnet werden, da Patienten, die zwischen 2 und mehr Krankenhäusern verlegt wurden, zu einem Fall zusammengeführt wurden. Grundlage der Analyse sind die Daten aller AOK-Versicherten, die mehr als ein Drittel der gesetzlich Versicherten umfassen. Deren Alters- und Geschlechtsverteilung kann als weitgehend repräsentativ für Deutschland angesehen werden.

Beatmete Patienten

Die insgesamt 10 021 Patienten wurden in 920 Krankenhäusern behandelt, von denen aber nur 563 beatmete Patienten versorgt haben (das DIVI-Intensivregister weist hingegen mehr als 1300 Krankenhausstandorte mit Intensivstationen auf). Die Verlegungsquote der beatmeten Patienten lag mit 27 % sehr hoch. Das mediane Alter aller Patienten lag bei 72 Jahren, die Verteilung zwischen Frau und Mann lag über alle Patienten hinweg bei etwa 1 : 1, bei den beatmeten Patienten lag das Verhältnis bei 1 : 2.

Begleitende Erkrankungen

Die Hauptbegleiterkrankungen waren Bluthochdruck (56 %), Diabetes (28 %), Herzrhythmusstörungen (27 %), Nierenversagen (23 %), Herzinsuffizienz (20 %) und chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen (14 %), bei beatmeten Patienten nochmals etwas aggraviert.

Krankenhausaufenthalt: Dauer und Sterblichkeit

Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt lag bei 14 Tagen, bei beatmeten Patienten deutlich länger (im Schnitt 25 Tage). Die Beatmungsdauer belief sich im Schnitt auf 14 Tage. Die Wahrscheinlichkeit beatmungspflichtig zu werden, lag bei Frauen bei 12 % und bei Männern bei 22 %, insgesamt bei 17 %. Unter den beatmeten Patienten erhielten 26 % eine Tracheotomie, 7 % eine ECMO und 27 % eine Dialyse. Die Krankenhaussterblichkeit aller Patienten lag bei 22 %, bei Männern bei 25 % und bei Frauen bei 20 %. Bei den beatmeten Patienten erreichte die Sterblichkeit 53 %, wobei die Sterblichkeit bei Männern und Frauen vergleichbar war.

Auffällig ist die sehr hohe Sterblichkeit im Alter über 80 Jahren: Sie betrug 34 % bei nicht beatmeten und sogar 72 % bei beatmeten Patienten. Aber auch viele jüngere Patienten waren beatmungspflichtig, aber mit geringerer Sterblichkeit: Sie lag bei beatmeten Patienten unter 60 Jahren „nur“ bei 28 %, bei 60–69 Jahren bei 46 % und bei 70–79 Jahren bei 63 %.

Prof. Dr. med. Christian Karagiannidis
Präsident der DGIIN
Lungenklinik Köln-Merheim,
ARDS und ECMO Zentrum,
Universität Witten/ Herdecke

Literatur

[1] Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C et al. Case characteristics, resource use, and outcommes of 10021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. Lancet Respir Med 2020; 8: 853–862

FREITAG, 09.04.2021

What lessons can we learn from the COVID-19 pandemic?

08:00–09:30 Uhr

08:45–09:05 Uhr: Resource use and outcome of COVID-19 patients in Germany

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Effektive Blutdruckeinstellung mit HCT-freier Dreifach-Fixkombination

Wird für die effektive Blutdruckeinstellung mehr als ein Wirkstoff benötigt, so empfiehlt die europäische Leitlinie den Einsatz von Fixkombinationen – ob es sich nun um 2-fach- oder 3-fach-Therapien handelt. Für eine hydrochlorothiazidfreie Tripletherapie bietet sich die Fixkombination aus Perindopril, Amlodipin und dem dual wirksamen Diuretikum Indapamid an.

Für die meisten Hypertoniepatienten wird von Beginn an die Behandlung mit 2 Wirkstoffen aus 2 verschiedenen Substanzklassen empfohlen. Genügt auch dies nicht, sollen 3 Antihypertensiva eingesetzt werden: In der Regel sind dann ein Hemmstoff des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) – also ein ACE-Hemmer (ACE: Angiotensin Converting Enzyme) oder ein Angiotensin (AT)-1-Rezeptorblocker –, ein Diuretikum sowie ein Kalziumantagonist indiziert. Fixkombinationen sind jedoch zu bevorzugen, so die Leitlinie [1]. Mit Viacorind® steht eine 3-fach-Fixkombination aus dem ACE-Hemmer Perindopril, dem Diuretikum Indapamid und dem Kalziumantagonisten Amlodipin zur Verfügung – die einzige 3-fach-Fixkombination mit dieser Wirkstoffauswahl [2].

Diuretika: wichtige Säule der antihypertensiven Therapie

Diuretika sind eine wichtige Säule der therapeutischen Blutdrucksenkung. Einen hohen Stellenwert haben Thiaziddiuretika (etwa Hydrochlorothiazid, HCT) oder thiazidähnliche Diuretika (etwa Indapamid): Ihre Dosis-Wirkungs-Kurve verläuft flacher als bei den Schleifendiuretika. Daher ist ab einer bestimmten Dosis zwar eine (erwünschte) weitere Blutdrucksenkung, aber keine (unerwünschte) weitere Wasserausscheidung zu erwarten. Das führte zu der Bezeichnung „Low-Ceiling-Diuretika“ für die Thiazide und Thiazidähnlichen [3].

Thiazidähnliche Diuretika mit Vorteilen

Obwohl also Thiazide und thiazidähnliche Diuretika einige gemeinsame Pluspunkte haben, gibt es auch wichtige Unterschiede. So sind thiazidähnliche Diuretika stärker wirksam als HCT, und sie zeigen bei gleicher Blutdrucksenkung wie HCT einen geringeren unerwünschten Effekt auf den Serumkaliumspiegel [4–7].

Darüber hinaus bieten thiazidähnliche Diuretika einen weiteren Sicherheitsvorteil: Sie bringen kein erhöhtes Risiko für nichtmelanozytären („weißen“) Hautkrebs. Bei HCT dagegen wurde ein solches Risiko beobachtet, was im Oktober 2018 zu einem Rote-Hand-Brief führte [8].

Das thiazidähnliche Diuretikum Indapamid weist eine Reihe besonderer Eigenschaften auf. So ist es das einzige Diuretikum mit dualer Wirkung: Neben der Wasserausscheidung wirkt es auch via Vasorelaxation direkt an den Gefäßen [2].

Im Gegensatz zu HCT ist Indapamid neutral hinsichtlich der Blutlipide und des Blutglukosespiegels [2, 9]. Zudem hat es einen andauernden Effekt: 24 Stunden nach Einnahme sind noch immer 98 % der Wirkung nachweisbar – bei HCT sind es nur 33 % [10, 11]. So genügt bei Indapamid in der Regel eine 1-mal tägliche Gabe [2].

Indapamid (± Perindopril) wurde unter anderem in der kardiovaskulären Endpunktstudie HYVET untersucht. Alle teilnehmenden 3845 Hypertoniepatienten waren älter als 80 Jahre. Das Ergebnis: Der primäre Endpunkt – tödlicher/nicht tödlicher Schlaganfall – war unter Indapamid um 30 % reduziert. Die Gesamtmortalität war um 21 % vermindert, die kardiovaskuläre Mortalität um 23 % und Herzinsuffizienz sogar um 64 %, jeweils vs. Placebo [12].

Die 11 140 Teilnehmer der ADVANCE-Studie litten neben Bluthochdruck auch an Typ-2-Diabetes. Ihnen brachte die Behandlung mit der Fixkombination aus Indapamid und Perindopril eine signifikante Reduktion der mikro- und makrovaskulären Ereignisse, der kardiovaskulären Mortalität und der Gesamtmortalität [13].

Fazit

Wird eine Tripletherapie mit ACE-Hemmer, Diuretikum und Kalziumantagonisten angestrebt, so bietet sich Perindopril/Indapamid/Amlodipin als effektive und HCT-freie Fixkombination an. Die 1-mal tägliche Einnahme des 3-fach-Antihypertensivums in einer Tablette ist geeignet, die Therapieadhärenz der Patienten zu erhöhen [14, 15].

Simone Reisdorf, Erfurt

Literatur

[1] Williams B et al. Eur Heart J 2018; 39: 3021–3104
[2] Fachinformation Viacorind®, Stand: August 2019
[3] Geisslinger G et al. Mutschler Arzneimittelwirkungen. 11. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2019: 602–615
[4] Roush GC et al. Hypertension 2015; 65: 1041–1046
[5] Weidmann P et al. Eur Heart J 1992; 13 (Suppl G): 61–67
[6] Burnier M et al. J Hypertens 2019; 37: 1574–1586
[7] Zhang Y et al. Hypertension 2011; 58: 155–160
[8] Rote-Hand-Brief zu Hydrochlorothiazid (HCT) vom 17.10.2018. Im Internet: www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-hydrochlorothiazid.html
[9] Fachinformation BiPreterax® N, Stand: August 2019
[10] Lacourciere Y et al. Am J Hypertens 1995; 8: 1154–1159
[11] Flack JM et al. Vasc Health Risk Manag 2011; 7: 777–787
[12] Beckett NS et al. N Engl J Med 2008; 358: 1887–1898
[13] Patel A et al. Lancet 2007; 370: 829–840
[14] Rea F et al. Eur Heart J 2018; 39: 3654–3661
[15] Gupta AK et al. Hypertension 2010; 55: 399–407

Quelle: nach Informationen der Servier Deutschland GmbH, München

DIGITALES SYMPOSIUM

Die hypertensive Herzkrankheit – Herz unter Druck
Samstag, 10. April 2021, 10:30–12:00 Uhr
Vorsitzende: Prof. Michael Böhm, Homburg/Saar; Prof. Ulrich Kintscher, Berlin
Die hypertensive Herzkrankheit: Mehr als nur 1 Krankheitsbild
Prof. Heribert Schunkert, München
Strategien zur Vermeidung/Verbesserung einer linksventrikulären Hypertrophie
Prof. Bernhard Schwaab, Timmendorfer Strand
Hypertonie und Telemedizin: nicht nur wegen CORONA interessant!
Prof. Christian Zugck, Straubing

Current congress 2021 | © 2021. Thieme. All rights reserved.

Demeter Verlag

Tako-Tsubo-Syndrom mit neurologischen und psychiatrischen Komorbiditäten

Aktuelle Erkenntnisse zur Charakteristika verschiedener Risikofaktoren

S. J. Buchmann

Das Tako-Tsubo-Syndrom (TTS), speziell die Pathogenese des TTS, rückte in den vergangenen Jahrzehnten in den Fokus von internationalen Forschungsgruppen. Im Rahmen des TTS kommt es typischerweise zu einer akuten und reversiblen Reduktion der linksventrikulären Pumpfunktion aufgrund eines meist apikalen Ballonings. Im Rahmen von retrospektiven Analysen konnten verschiedene Risikofaktoren für das Auftreten des TTS charakterisiert werden. Sowohl psychische, als auch physische Stressoren sind häufig anamnestisch bei TTS-Patienten zu finden. Auch begleitende psychiatrische oder auch neurologische Komorbiditäten wurden bei TTS-Patienten häufig beobachtet. Im Folgenden wird das TTS zunächst in der klinischen Präsentation, der Diagnostik und im Zusammenhang mit neurologischen und psychiatrischen Komorbiditäten beleuchtet.

Einführung

Das Tako-Tsubo-Syndrom (TTS) beschreibt einen Symptomkomplex aus klinischen Symptomen typisch für ein akutes Koronarsyndrom, mit oder ohne begleitende laborchemische und elektrokardiografische Veränderung, sowie typischerweise einem reversiblem und akut auftretenden endsystolischen linksventrikulären apikalen Balloonings.

Diese charakteristische, echokardiografisch oder lävokardiografisch visualisierbare linksventrikuläre Wandbewegungsstörung, erinnerte die Erstbeschreiber Sato und Kollegen des TTS an die japanische Tintenfischfalle „Tako-Tsubo“. Weitere in der Literatur verwendete Synonyme des TTS sind Stress-Kardiomyopathie, linksventrikuläres apikales Ballooning-Syndrom oder „Broken-Heart-Syndrom“.

Dem Auftreten eines TTS gehen anamnestisch oft psychisch oder auch physische Stressoren voraus. Typische psychische Stressoren sind z. B. überraschende Todesfälle, aber auch positiver psychischer Stress, wie Geburtstagsfeiern in Form einer Überraschung, wurden als Risikofaktoren für das Auftreten eines TTS beschrieben. Postmenopausale Frauen im Altersdurchschnitt von 66,8 Jahren gelten als besonders häufig diagnostiziert mit einem TTS [1]. Männliche TTS-Patienten über 50 Jahren weisen häufiger physische Triggerfaktoren, wie extreme körperliche Belastungen, als TSS-Patientinnen über 50 Jahren auf. Weibliche TTS-Patientinnen über 50 Jahre haben in der Anamnese häufig psychiatrische Vorerkrankungen [1]. Verglichen mit Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) weisen Patienten mit TTS anamnestisch häufiger psychiatrische und neurologische Vorerkrankungen auf [1]. Dennoch wurde kürzlich gezeigt, dass die typischen emotionalen Trigger des TTS, wie z. B. die überraschende Geburtstagsfeier, nicht so häufig sind wie physische Stressoren [1]. Bei TTS-Patienten stellten physische Trigger sogar unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von Komplikationen während des Klinikaufenthalts dar [1].

Diagnostik

Die standardisierte Diagnostik eines Patienten mit Thoraxschmerz ermöglicht das TTS als Differenzialdiagnose des ACS zu finden, wobei das ACS konsequent ausgeschlossen werden muss, um die Prognose eines ACS nicht zu verschlechtern. Neben einer genauen Anamnese des zeitlichen Kontexts, der Qualität, der Lokalisierung, einer Schmerzausstrahlung und verstärkender Faktoren des Thoraxschmerzes ist eine Anamnese der Begleiterkrankungen, speziell hinsichtlich neurologischer und psychiatrischer Komorbiditäten essenziell. Ein spezifischer laborchemischer Marker für die Diagnostik des TTS existiert bis dato nicht. Auch TTS-spezifische Veränderungen im Elektrokardiogram (EKG) treten nicht auf, sodass das TTS erst nach Ausschluss eines akuten Myokardinfarkts oder anderer potenziell rasch letaler Differenzialdiagnosen des akuten Thoraxschmerzes gestellt wird. Im EKG können Veränderungen beim TTS komplett fehlen, häufiger jedoch treten ST-Streckenhebungen oder auch ST-Streckensenkungen in den Ableitungen II, III, aVF, aVR, V5 oder V6 auf. Weitere unspezifische EKG-Veränderungen im Rahmen eines TTS sind T-Negativierungen. Das Risiko für das Auftreten von potenziell letalen Herzrhythmusstörungen, wie Kammerflimmern oder ventrikulären Tachykardien, kann durch eine Verlängerung des QT-Intervalls im EKG vorhergesagt werden. Wie in Chest Pain Units umgesetzt, ist das hämodynamische Monitoring eines jeden Patienten mit Thoraxschmerzen, so auch bei TTS-Patienten, obligat. Bei hämodynamischer Instabilität ist eine rasche Koronarangiografie zum differenzialdiagnostischen Ausschluss einer relevanten koronaren Herzkrankheit sofort durchzuführen. Eine Lävokardiografie im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung kann den bildmorphologischen Beweis eines zugrunde liegenden TTS erbringen.

Laborchemisch existiert bislang kein spezifischer Marker, um Patienten mit einem TTS gezielt von Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt oder auch Nicht-ST-Hebungsinfarkt zu differenzieren. Typischerweise haben Patienten mit einem TTS eine nur gering erhöhte Kreatininkinase, wohingegen Serumlevel des Troponin C deutlich erhöht sind. Meist sind die Maximalwerte des Troponin C jedoch deutlich niedriger im Vergleich zu Patienten mit einem ACS. TTS-Patienten können normwertige kardialen Enzyme im Blut aufweisen, aber dennoch eine deutlich linksventrikuläre Wandbewegungsstörung zeigen. Das B-Typ-natriuretische Peptid ist direkt assoziiert mit erhöhten Katecholaminen im Serum und korreliert direkt mit der Schwere der linksventrikulären Funktionseinschränkung bei TTS Patienten [1]. Auch in der transthorakalen Echokardiografie (TTE) kann eine entsprechende linksventrikuläre Dysfunktion dargestellt werden. Neben dem typischen apikalen Ballooning des linken Ventrikels mit begleitender herzbasisnaher Hyperkontraktilität, können auch ein herzbasisnahes, laterales linksventrikuläres Ballooning vorhanden sein, oder auch eine singuläre rechtsventrikuläre Dysfunktion, seltener eine biventrikuläre Dysfunktion [1].

Im Jahre 2018 wurden im Rahmen eines mehrteiligen internationalen Konsensusdokuments nicht nur klinische Schritte zur Diagnosefindung, sondern auch eine umfassende Beleuchtung aktueller pathophysiologischer Mechanismen des TTS erläutert [2].

Pathophysiologie

In verschiedenen klinischen und tierexperimentellen Studien wurde ein Überwiegen der sympathischen Aktivität mit daraus resultierendem Katecholaminexzess im Kontext eines Auftretens des TTS beschrieben. Ob ein Katecholaminexzess die zugrunde liegende Ursache für die Entstehung eines TTS ist, oder vielmehr ein Triggerfaktor des TTS darstellt, wird derzeit noch in verschiedenen Studien untersucht. Von besonderem Interesse sind molekular die β2-Adrenorezeptoren, deren Funktion durch hohe Katecholaminspiegel verändert wird, sodass ein negativer inotroper Effekt auf dem Boden eines Wechsels des membranösen G-Protein entsteht. Auch ein Zusammenhang zwischen katecholamininduzierten inflammatorischen Prozessen im Myokard assoziiert mit TTS wird tierexperimentell erforscht [1]. Hierbei spielen Makrophagen der Subtypen M1 und M2, sowie das Überwiegen von Monozyten verschiedener Subtypen eine Rolle. Auch die Modulation von Natrium, Kalium und Kalziumkanälen der Kardiomyozyten des Reizbildungssystems und Reizleitungssystems durch inflammatorische Mediatoren in der Genese des TTS wird derzeit diskutiert.

Neurologische Komorbiditäten und TTS

Akute intrakraniale Pathologien, wie z. B. ischämische Schlaganfälle, subarachnoidale Blutungen (SAB) und epileptische Anfälle sind mit dem Auftreten von TTS vergesellschaftet. Besonders Patienten mit einer SAB weisen ein hohes Risiko auf, ein TTS im weiteren klinischen Verlauf zu entwickeln. Patienten mit SAB auf dem Boden einer Ruptur eines zerebralen Aneurysma und inzidentellem TTS zeigen höhere Raten von Komplikationen einer SAB, wie z. B. die Entwicklung von Vasospasmen auf, und bleiben tendenziell länger intubiert mit dem entsprechenden Risiko von beatmungsassoziierten Pneumonien [1]. Patienten mit akuten intrakraniellen Pathologien sollten dementsprechend engmaschig auf kardiale Dysfunktionen untersucht werden, da diese einen wesentlichen physischen Triggerfaktor des TTS darstellen. Pathophysiologisch stellt das autonome Nervensystem eine wesentliche Verbindung in der Hirn-Herz-Achse dar. Speziell die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) wird durch z. B. einen ischämischen Schlaganfall aktiviert. Es resultiert ein Anstieg der Katecholaminsynthese mit oben genannten Veränderungen der myokardialen Funktion. Eine akute Schädigung des insulären Kortex ruft besonders häufig eine akute kardiale Dysfunktion hervor [1]. Die Schädigung der einzelnen Hemisphären kann jeweils unterschiedliche Folgen in Hinblick auf die kardiale Funktion haben. So z. B. sind zerebrale Infarkte innerhalb der linken Hemisphäre mit einer reduzierten kardialen Funktion und einem erhöhten Risiko für das Auftreten letaler kardialer Arrhythmien assoziiert. In einer MRT-Studie konnte in TTS-Patienten ein reduziertes Volumen der grauen Substanz des limbischen Systems, welches Emotionen vermittelt, dargestellt werden [1]. Eine andere MRT-Studie zeigte eine reduzierte Verbindung des limbischen Systems mit den Nervenfasern des autonomen Nervensystems in TTS-Patienten [1]. Das vegetative Nervensystem wird durch das limbische System maßgeblich beeinflusst, sodass dieses als morphologische Verbindung zwischen Emotionen und vegetativen Funktionen gilt. In welcher Weise bei TTS-Patienten Veränderungen des limbischen Systems die Genese dieser akuten, kardialen Wandbewegungsstörung hervorruft, bleibt zu erforschen.

Psychiatrische Komorbiditäten und TTS

Daten aus dem „International Takotsubo Registry“ zeigten, dass 42,3 % der TTS-Patienten eine psychiatrische Diagnose aufwiesen, wobei 50 % von diesen Patienten eine affektive Störung vorbekannt hatten [3]. Auch Patienten mit einer Typ-D-Persönlichkeitsstörung haben ein erhöhtes Risiko, ein TTS zu entwickeln [1]. Dazu passend wurde häufiger eine Vormedikation mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren, selektiven Norepinephrin-Wiederaufnahme-Inhibitoren und Benzodiazepinen in TTS-Patienten verglichen mit Kontrollprobanden gesehen [1]. Auch ein begleitender Substanzabusus mit Alkohol und Drogen wurde häufiger in TTS-Patienten festgestellt [1]. Interessanterweise zeigten TTS-Patienten viel mehr krankheitsbezogene Ängste als eine generelle Angststörung [1]. Patienten mit affektiven Störungen präsentieren eine verstärkte sympathische Aktivität im Rahmen von psychischen oder physischen Triggerfaktoren. Es existieren verschieden Thesen zu der biochemischen Kopplung der psychischen Triggerfaktoren und der Entstehung eines TTS. Eine molekulare Vermittlung wird durch sowohl die HPA-Achse, als auch die Sympathikus-Nebennierenmark-Achse diskutiert. Die Aktivierung beider Hormonachsen resultiert in einem Überwiegen der Aktivität des sympathischen Nervensystems. Konsekutiv kommt es zum Anstieg des Kortisolspiegels und der Serumkatecholamine. Chronische psychische Belastung führt über molekulare Feedbackkopplung zu einer Herunterregulation der Kortisolsynthese, weshalb die Downregulation der Katecholaminsynthese nicht stattfindet und hohe Katecholaminlevel das Risiko für ein TTS erhöhen [1]. Die These des Katecholaminexzesses als Ursache für ein TTS wird durch die Tatsache unterstützt, dass Berichte existieren, dass eine Kreislaufunterstützung mit Katecholaminen im intensivmedizinischen Kontext bei TTS-Patienten zu einer progredienten Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion führen kann. Ein weiteres Argument, welches die erhöhte sympathische Aktivität als ursächlich für das TTS untermauert, ist der protektive Nutzen der Etablierung einer Dauermedikation mit Betablockern bei fehlenden Kontraindikationen nach einem überstandenen TTS [1].

Sylvia J. Buchmann, MD
Klinik für Anästhesie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie,
Vivantes Klinikum Spandau, Berlin

Literatur

[1] Buchmann SJ, Lehmann D, Stevens CE. Takotsubo Cardiomyopathy-Acute Cardiac Dysfunction Associated With Neurological and Psychiatric Disorders. Front Neurol 2019; 10: 917

[2] Ghadri J-R, Wittstein IS, Prasad A et al. Internationa Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. Eur Heart J 2018; 39: 2032–2046

[3] Templin C, Ghadri JR, Diekmann J et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. N Engl J Med 2015; 373: 929–938

DONNERSTAG, 08.04.2021

Herz, Hirn und Psyche

08:00–09:30 Uhr

08:25–08:45 Uhr: Tako-Tsubo-Syndrom mit neurologischen und psychiatrischen Komorbiditäten

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Demeter Verlag

Myokarditis unter Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Echte Gefahr oder Kolibri?

D. Finke

N. Frey

L. H. Lehmann

Daniel Finke[1,2],
Prof. Dr. med. Norbert Frey[1,2],
PD Dr. med. Lorenz H. Lehmann[1–3]

1 Abteilung für Kardiologie, Angiologie, Pneumologie; Sektion Kardio-Onkologie; Universitätsklinikum Heidelberg
2 Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK), Heidelberg/Mannheim
3 Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) nehmen in der aktuellen Therapie onkologischer Erkrankungen eine bedeutende Rolle ein. Die ICI-assoziierte Myokarditis ist zwar selten, aber eine schwerwiegende Komplikation (▶ Abb. 1). Diagnostik und Therapie stellen eine große Herausforderung dar und sollten in interdisziplinären Teams erfolgen. Ein besseres Verständnis der molekularen Mechanismen kann eine Identifizierung der prädisponierenden Faktoren sowie eine gezielte antiinflammatorische Therapie ermöglichen.

Eine neue Säule in der Therapie von Krebserkrankungen

Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) erlangen eine immer bedeutendere Rolle in der Behandlung einer Vielzahl von Krebserkrankungen. Hierbei wird eine antikörpervermittelte Hemmung der Immun-Checkpoints CTLA-4, PD1 und PDL-1 genutzt, um eine Immunreaktion gegenüber neoplastischen Zellen zu erreichen. 2011 wurde der erste CTLA-4-Inhibitor, Ipilimumab, zur Therapie des malignen Melanoms zugelassen. Momentan sind ICIs zur Behandlung von über 50 Krebsarten als Erst- oder Zweitlinientherapie zugelassen und es gibt über 3000 aktive klinische Studien, die die Rolle von ICIs in der Krebstherapie untersuchen.

Nebenwirkungen unter der Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren

Neben dem beträchtlichen Potenzial dieser neuen Therapien können diese zu einer Reihe von autoimmunen Nebenwirkungen führen, die potenziell jedes Organ betreffen [1]. Unter den häufigen Nebenwirkungen sind es vor allem die Kolitis, Pneumonitis und Hepatitis. Die Myokarditis hat jedoch die höchste Mortalität von bis zu 46 % [2].

Das Risiko für das Auftreten kardialer Nebenwirkungen innerhalb eines Jahres unter der Therapie mit ICI wird gemäß einer aktuellen dänischen Studie auf 9,7 % beziffert [3]. Hierbei wurde zwischen dem Auftreten von Arrhythmien, einer Herzinsuffizienz, Peri-/Myokarditis und kardiovaskulärem Tod unterschieden. Im kurzfristigen Verlauf (< 6 Monate nach Beginn des ICIs) dominierten dabei arrhythmische Ereignisse. Aus früheren retrospektiven Analysen aus Pharmakovigilanzstudien waren lediglich Inzidenzen von ca. 1 % für das Auftreten einer ICI-assoziierten Myokarditis postuliert.

Neue Herausforderungen in der Kardiologie

Die onkologische Prognose von Krebspatienten konnte durch ICIs signifikant verbessert werden, sodass potenziell fatale Nebenwirkungen das Überleben dieser Patienten wesentlich bestimmen. Das Auftreten von diversen kardialen Nebenwirkungen unter ICI-Therapie erfordert eine engmaschige kardiologische Kontrolle. Hierbei sind entsprechend des Nebenwirkungsprofils neben funktionellen Analysen mittels Echokardiografie vor allem auch regelmäßige EKGs, insbesondere auch Langzeit-EKGs, wichtig. Neben T-Negativierungen und ST-Streckenveränderungen im Rahmen einer Myokarditis treten v. a. höhergradige Rhythmusstörungen (ventrikuläre Tachykardien, SA/AV-Blockierungen) auf.

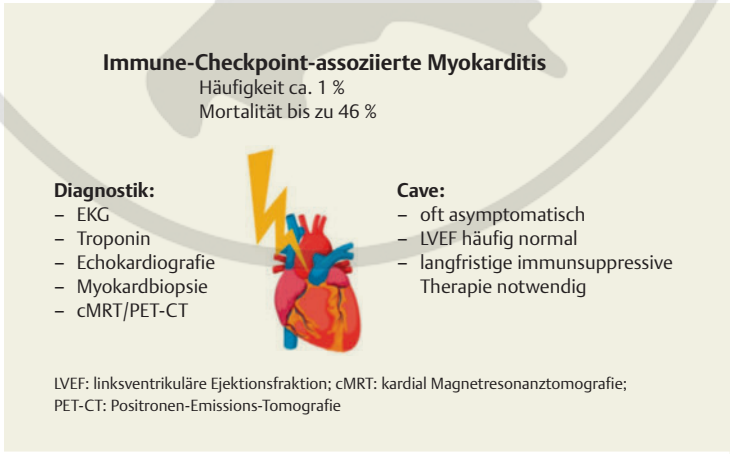
Kardiale Biomarker wie v. a. kardiale Troponinbestimmungen können helfen, bei meist erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion die Verdachtsdiagnose einer ICI-assoziierten Myokarditis zu stellen. Klinisch präsentieren sich die Patienten sehr heterogen. Neben asymptomatischen Patienten können typische Symptome einer Herzinsuffizienz oder eines akuten Koronarsyndroms auftreten. Auch aufgrund vieler primär asymptomatischer Verläufe ist eine umfangreiche kardiologische Basisuntersuchung (inkl. Echokardiografie, EKG und kardialen Biomarkern) empfehlenswert. Bei pathologischen Befunden stellt die Myokardbiopsie den Goldstandard zum Nachweis einer ICI-assoziierten Myokarditis dar. Daneben gewinnen bildgebende Verfahren wie das Kardio-MRT aber auch PET/CT-Verfahren eine zunehmende Bedeutung. Die ICI-assoziierte Myokarditis ist häufig vergesellschaftet mit generalisierten Myositiden oder neurologischen Autoimmunerkrankungen (z. B. Myasthenie-ähnlicher Symptomatik). Die richtige Diagnose ist somit auch eine interdisziplinäre Herausforderung.

Neben der klassischen Immunsuppression (z. B. Steroide) gibt es neuere, vielversprechende therapeutische Ansätze, die in größer angelegten klinischen Studien untersucht werden müssen [4]. Aufgrund der langen Halbwertzeiten der ICI (6–21 Tage) ist häufig eine langfristige Betreuung und Therapie notwendig.

Ausblick

Die Ursache der kardialen Nebenwirkungen einer ICI-Therapie ist weiterhin nicht genau entschlüsselt. Aus präklinischen Daten sind sowohl autoantikörpervermittelte als auch zytotoxische Effekte beschrieben. Zudem sind die prädisponierenden Faktoren, die zum Auftreten dieser Nebenwirkungen führen können, weiterhin unklar.

Ein besseres Verständnis der molekularen Mechanismen dieses Phänomens wird zur Verbesserung der diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten beitragen [5]. Aufgrund der hohen Anzahl der behandelten Patienten ist die ICI-assoziierte Myokarditis, auch bei relativ seltenem Auftreten, eine wichtige Differenzialdiagnose der Troponinerhöhung bei Krebspatienten unter ICI-Therapie.



▶ **Abb. 1** Die Immun-Checkpoint-assoziierte Myokarditis stellt neue Herausforderungen an Diagnostik und Therapie in der Kardio-Onkologie.
Quelle: Daniel Finke, Prof. Dr. Norbert Frey, PD Dr. Lorenz H. Lehmann

Literatur

[1] Postow MA, Sidlow R, Hellmann M. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med 2018; 378: 158–168

[2] Wang DY, Salem J-E, Cohen JV et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol 2018; 4: 1721–1728

[3] D'Souza M, Nielsen D, Svane IM et al. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study. Eur Heart J 2020 Dec 9; ehaa884 [Online ahead of print]

[4] Wei SC, Meijers WC, Axelrod ML et al. A genetic mouse model recapitulates immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis and supports a mechanism-based therapeutic intervention. Cancer Discov 2020 Nov 30; CD-20-0856 [Online ahead of print]

[5] Bockstahler M, Fischer A, Goetzke CC et al. Heart-Specific Immune Responses in an Animal Model of Autoimmune-Related Myocarditis Mitigated by an Immunoproteasome Inhibitor and Genetic Ablation. Circulation 2020; 141: 1885–1902

MITTWOCH, 07.04.2021

Was Kardiologinnen/Kardiologen über Onkologie wissen sollten

08:00–09:30 Uhr

08:25–08:45 Uhr: Myokarditis unter Immun-Check-Point-Inhibitoren: Echte Gefahr oder Kolibri?

MITTWOCH, 07.04.2021

Arbeitsgruppe „Myokardiale Funktion und Energetik – AG 13"
Unterschätzte Kardiomyopathien: Vom Mechanismus zur therapeutischen Strategie

18:00–19:30 Uhr

19:08–19:25 Uhr: Krebserkrankung und das Herz

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

Impressum

Redaktion
Beate Schweizer
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Tel. 0711/8931-356
Beate.Schweizer@thieme.de

Produktion
Werner Schulz
Werner.Schulz@thieme.de

Satz
Fotosatz Buck,
Kumhausen/Hachelstuhl

Verantwortlich für den Anzeigenteil
Thieme Media
Pharmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH
Conny Winter
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Tel.: 0711/8931-509
Conny.Winter@thieme-media.de
Zurzeit gilt Anzeigenpreisliste Nr. 19, gültig seit 1.1.2021

Druck
Grafisches Centrum Cuno, Calbe

Verlag
Karl Demeter Verlag
im Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart

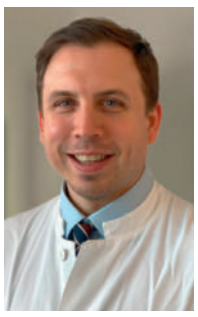
Hinweis
Gezeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wieder. Eine Haftung für die Richtigkeit der Veröffentlichung können Verlag und Redaktion trotz sorgfältiger Überprüfung nicht übernehmen. Anzeigen und Fremdbeilagen stellen allein die Meinung der dort erkennbaren Auftraggeber dar.
Für Angaben über Dosierungsanweisungen, Applikationsformen und Laborwerte kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden.
Die Beiträge unter der Rubrik „Forum der Industrie" stehen nicht in Zusammenhang mit den wissenschaftlichen Inhalten der Kongresszeitung. Die Rubrik „Forum der Industrie" enthält Beiträge, die auf Unternehmensinformationen basieren und erscheint außerhalb der Verantwortung des Kongresspräsidiums. Einzelne Beiträge sind ganz oder teilweise von einem Unternehmen gesponsert und separat gekennzeichnet.

Current congress 2021 | © 2021. Thieme. All rights reserved.

Demeter Verlag

Genetic predisposition

A common link between heart disease and cancer



T. Pfeffer

S. Pietzsch

D. Hilfiker-Kleiner

Genetic predispositions contribute to the well described connection between cancer and cardiovascular diseases.

Besides increasing the risk to develop cancer or cardiovascular diseases independently, they also affect the stress tolerance of the heart and thereby the susceptibility for cardiotoxic effects of anti-cancer therapies.

Cancer and cardiovascular diseases are the most frequent reason for morbidity and mortality in western countries. In the last years the connection between cardiovascular diseases and cancer became focus of clinical and scientific professionals, resulting in a new scientific and clinical field, called „cardio-oncology“, aiming to further explore the connection between both entities and to improve diagnostic and therapeutic approaches.

Regarding the cause for the connection between cancer and cardiovascular diseases, shared risk factors (smoking, age, environmental factors) represent an obvious but important explanation for the observed connection between the 2 entities. Furthermore, several anti-cancer treatment regimens have cardiotoxic side-effects and are associated with an increased risk for cardiovascular diseases later in life [1, 2].

Genetic connections between cancer and cardiovascular diseases

Besides these well described connections between cancer and cardiovascular diseases, genetics became focus of several studies in the last years. For both, cancer and cardiovascular diseases, genetic predisposition is a well described risk factor. In contrast, the influence of genetics for potential connections between both entities is largely unknown. Recently, several studies reported genetic connections between cancer and cardiovascular diseases. For example, the clonal hematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) which describes somatic mutations in bone marrow stem cells, which occur during aging process, are associated with an increased risk of developing leukemia but also accelerate the development of cardiovascular diseases and are associated with worse outcome in heart failure patients [3].

Furthermore, a recent study with Peripartum Cardiomyopathy (PPCM) patients, revealed a 9-fold higher cancer prevalence prior to diagnosis of PPCM and a 9-fold higher risk of cancer after diagnosis of PPCM, compared to age-matched women in the normal population. Regarding the cause for this increased incidence of cancer, whole exome sequencing revealed a high frequency of mutations in genes known to be associated with cardiomyopathy but also in genes associated with an increased cancer risk.

Individual risk assessment for cardotoxic side effects

The cardiomyopathy associated gene mutations seem to predispose for toxic effects of the cardiotoxic anti-cancer therapies and may thereby predispose to heart failure later in life. In the study cited above, 11 of 12 patients with PPCM after cancer diagnosis obtained cardiotoxic anti-cancer therapies. Therefore, screening for cardiomyopathy associated mutations prior anti-cancer treatment may contribute to the individual risk assessment for cardotoxic side effects and may warrant closer cardiac monitoring and the use of heart failure medication in these patients.

Interestingly, all mutations associated with an increased cancer risk in PPCM patients mapped into the DNA-damage-response-pathway (DDR). So far, little is known about the frequency and the role of such mutations in the cardiovascular system but some data suggest that they may affect the stress tolerance of the heart [4]. This hypothesis is further supported by clinical- and experimental data, showing that mutations in BRCA1 and BRCA2 genes reduce the stress tolerance of the heart against cardiotoxic therapies [5]. Preliminary data from Hilfiker-Kleiner, Pfeffer and Pietzsch suggest that cardiotoxic treatment may reduce the expression of DDR-associated genes and thereby impair the DNA damage repair capacity of the heart, especially after pregnancy. Moreover, experimental data point to an increased risk for the development of PPCM if DDR genes are mutated in mice.

Thus, there is accumulating evidence that genetic factors predispose to cancer and heart failure, respectively to cardiotoxic reactions in response to anti-tumor treatment. This offers new avenues for risk assessment and therapeutic strategies for both, cancer and cardiovascular diseases and highlights the importance of the interdisciplinary scientific- and clinical field: cardio-oncology.

Tobias J. Pfeffer MD[1],
Stefan Pietzsch[1],
Denise Hilfiker-Kleiner PhD[2]

1 Department of Cardiology and Angiology, Hannover Medical School, Hannover, Germany
2 Dean of the Department of Medicine at the Philipps University of Marburg

References

[1] Patnaik JL, Byers T, DiGuiseppi C et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. Breast Cancer Res 2011; 13: R64

[2] Schindler M, Spycher BD, Ammann RA et al. Cause-specific long-term mortality in survivors of childhood cancer in Switzerland: A population-based study. Int J Cancer 2016; 139: 322–333

[3] Fuster JJ, MacLauchlan S, Zuriaga Ma et al. Clonal hematopoiesis associated with TET2 deficiency accelerates atherosclerosis development in mice. Science 2017; 355: 842–847

[4] Pfeffer TJ, Schlothauer S, Pietzsch S et al. Increased Cancer Prevalence in Perpartum Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol CardioOnc 2019; 2: 196–205

[5] Sajjad M, Fradley M, Sun W et al. An Exploratory Study to Determine Whether BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers Have Higher Risk of Cardiac Toxicity. Genes (Basel) 2017; 8: 59

FREITAG, 09.04.2021

Cardio-Oncology
13:00–14:30 Uhr
13:45–14:05 Uhr: Genetic predisposition, a common link between heart disease and cancer

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung